

Traumatismo Crânio-Encefálico: Abordagem Integrada



Traumatic Brain Injury: Integrated Approach

Edson OLIVEIRA, José Pedro LAVRADOR, Maria Manuel SANTOS, João LOBO ANTUNES
Acta Med Port 2012 May-Jun;25(3):179-192

RESUMO

O traumatismo crânio-encefálico constitui um problema de saúde pública com importante impacto económico e social. A sua incidência tem aumentado a nível mundial à custa dos países em desenvolvimento mantendo-se como a principal causa de mortalidade e morbilidade entre adultos jovens. Os autores apresentam uma revisão do tema, numa perspectiva generalista, abordando e integrando aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos.

ABSTRACT

Traumatic brain injury is a public health problem with significant economic and social impact. Its incidence has increased worldwide at the expense of developing countries and remains as the major cause of morbidity and mortality among young adults. The authors present a general and integrated approach of this pathology contextualizing epidemiological, pathophysiological, clinical and therapeutical aspects.

INTRODUÇÃO

Os traumatismos crânio-encefálicos (TCE) constituem um problema de saúde pública com elevado impacto económico.¹⁻³ Apesar de ter ocorrido um decréscimo na última década quer no número, quer na gravidade dos TCE nos países desenvolvidos, devido sobretudo ao aumento da segurança rodoviária e ocupacional, estes mantêm-se como a principal causa de mortalidade e morbilidade entre os adultos jovens.⁴ Não obstante, a sua incidência a nível mundial tem aumentado à custa dos países em desenvolvimento, prevendo-se que, em 2020, constitua uma das principais causas de morte⁵ pelo que Douglas Miller o considerou uma epidemia silenciosa.⁶ O objectivo deste artigo é abordar o tema, sob a forma de revisão e numa perspectiva generalista, salientando os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos do traumatismo crânio-encefálico.

Epidemiologia

É difícil apurar a incidência real dos TCE por várias razões: sub-diagnóstico, ausência de procura de cuidados médicos em situações de TCE ligeiro e falta de sistemas de monitorização e registo em muitas unidades de saúde.^{4,7}

Nos Estados Unidos da América (EUA) em 2003 terão ocorrido 1.565.000 TCE resultando em 1.224.000 admissões em Serviços de Urgência, 290.000 internamentos e 51.000 mortes,⁸ o que corresponde a mais de 60 mil milhões de dólares de despesa anual (não estando incluídas neste valor as consequências económicas para as famílias ou cuidadores).⁹ Estudos mais recentes demonstram uma incidência de TCE de aproximadamente 103/100000 habitantes nos EUA¹⁰ e de 235/100000 na União Europeia.¹¹ Dentro dos países da União Europeia observa-se uma mar-

cada variabilidade, com a Alemanha a apresentar uma incidência de 340/100000,¹² a Finlândia 101/100000¹³ e a Itália 212-372/100000.¹⁴

Segundo Maria Emília Santos, *et al.*, a incidência de TCE em Portugal entre 1996-1997 foi de 137/100000.⁷ Dados da Direção Geral de Saúde (DGS) mostram que há uma tendência para a diminuição na sua incidência, facto que se acredita ser devido à melhoria das medidas de prevenção rodoviária (Fig. 1). Em Portugal, como noutros países, o TCE ocorre predominantemente no jovem com um rácio masculino-feminino de 3:1¹⁵ (Fig. 2; Tabela 1). É de salientar que existe um incremento da incidência relativa de TCE acima dos 65 anos a nível global, consequência da diminuição dos acidentes de viação (principal causa de TCE no jovem) e do aumento da esperança média de vida, com um acréscimo do risco de quedas⁴ (Tabela 2). Por outro lado, o uso de antiagregantes e anticoagulantes aumentou igualmente o risco de hemorragia decorrente do TCE.

No que respeita à taxa de mortalidade, esta varia globalmente entre os 15 e os 24.6/100000.^{8,16} Em Portugal, em 1997, era de 17/100000 com valores mais elevados entre os 20 e 29 anos e acima dos 80 anos.⁷

Apesar da incidência ser ainda muito elevada, tem vindo a observar-se uma diminuição da mortalidade associada ao TCE nas sociedades desenvolvidas, resultado da melhoria da prevenção, dos sistemas de emergência médica e da implementação de *guidelines* para avaliação e tratamento do traumatizado crânio-encefálico.⁴

Fisiopatologia

A lesão provocada por um traumatismo crânio-encefálico pode ser dividida em duas fases com mecanismos fisio-

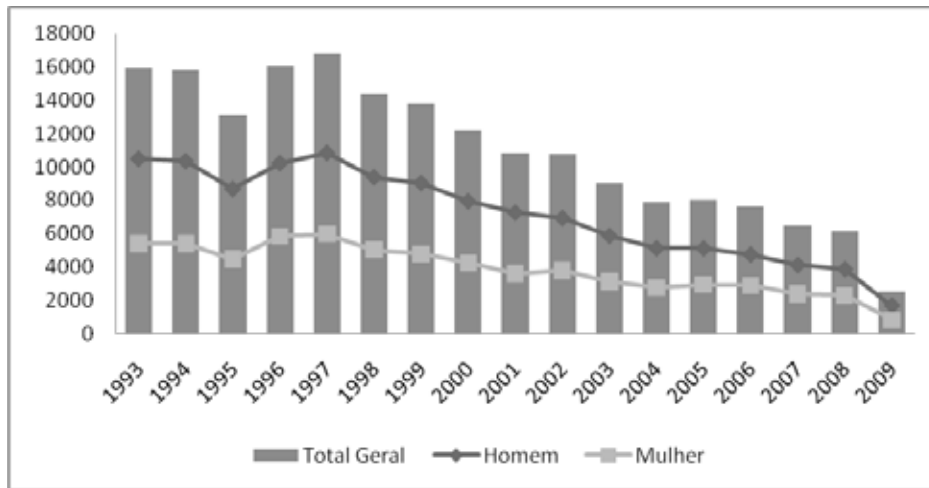


Fig. 1 - Número total de TCE entre 1993 e 2009 em Portugal com estratificação por sexo (fonte: DGS)

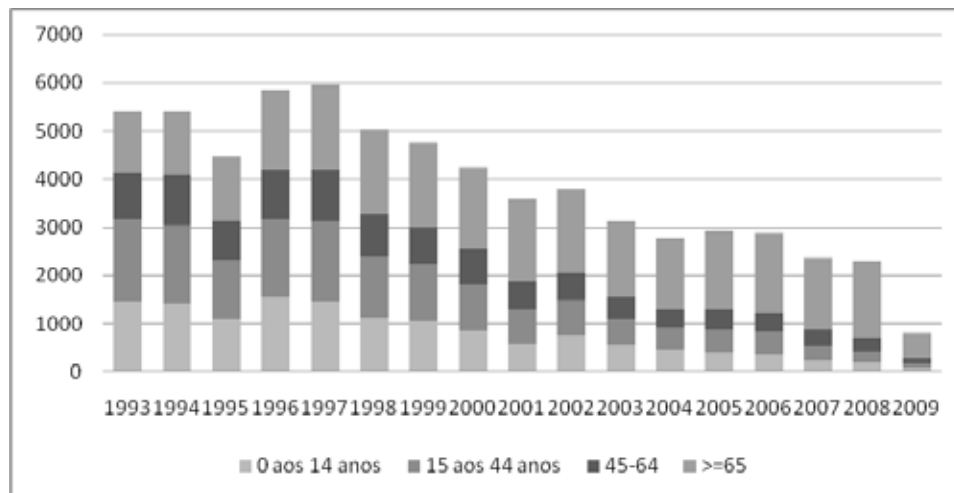


Fig. 2 – Número total de TCE no sexo feminino em Portugal entre 1993 e 2009 com estratificação por faixa etária (fonte: DGS)

Tabela 1 – Número de internamentos por TCE entre 1993 e 2009 em Portugal e estratificação por sexo (fonte: DGS)

Internamentos por TCE entre 1993 a 2009	
Homem	65%
Mulher	35%
Total	187.427

patológicos distintos: lesão primária e secundária. A lesão primária é o resultado directo das forças mecânicas que actuam no momento do impacto inicial e que são transmitidas ao crânio e ao seu conteúdo.¹⁷ Daqui podem resultar lesões difusas (decorrente de forças de desaceleração e rotação) e lesões focais (resultantes de forças de contacto directo).¹⁸ O tipo de lesão primária decorrente de um TCE depende da natureza e magnitude da força física aplicada, da sua duração e do local de aplicação. A lesão secundária (que desenvolvemos mais adiante neste artigo) surge nas primeiras horas após o insulto primário e caracteriza-se por alterações intra e extra-celulares determinantes do edema

cerebral pós-traumático e consequente aumento da pressão intra-craniana (PIC).²¹

Classificação

Existem várias classificações dos TCE. Referimos apenas uma classificação clínica (baseada no exame objectivo do doente) e outra anatómica (baseada na localização e tipo de lesões).²¹

Classificação clínica

A Escala de Coma de Glasgow (GCS) é uma escala de avaliação clínica numérica que continua a ser a mais

Tabela 2 – Escala de Coma de Glasgow

	Score
Abertura dos olhos	
Espontânea	4
Estímulo verbal	3
Estímulo álgico	2
Sem resposta	1
Melhor resposta motora	
Cumprir ordens	6
Localiza estímulos álgicos	5
Fuga ao estímulo álgico	4
Reacção em flexão/descorticação ao estímulo álgico	3
Reacção em extensão/descerebração ao estímulo álgico	2
Sem resposta*	1
Melhor resposta verbal	
Discurso orientado	5
Discurso confuso	4
Palavras inapropriadas	3
Sons incompreensíveis	2
Sem resposta	1

Score máximo = 15

Score mínimo = 3

*Doentes entubados recebem um score "T" sendo a escala ajustada entre os valores 3T-11T

aplicada na categorização das alterações neurológicas que ocorrem neste contexto.²² Avalia três parâmetros (abertura dos olhos, resposta verbal e resposta motora) e calcula-se somando a melhor resposta do doente em cada teste, variando o *score* entre 3 e 15 (Tabela 2). Apesar de a sua importância ter sido mais relevante antes do advento da Tomografia Computorizada (TC), esta classificação continua a ter um papel fundamental na avaliação do grau de gravidade de um traumatismo,²¹ correlacionando-se quer com a gravidade do TCE quer com o prognóstico do doente.²³ Do ponto de vista clínico, os TCE podem classificar-se em Leves (GCS = 15-13), Moderados (GCS = 9-12) ou Graves (GCS ≤ 8). Contudo, as medidas terapêuticas efectuadas quer a um nível pré-hospitalar, quer nas unidades de cuidados intensivos, com um cariz cada vez mais invasivo, envolvendo bloqueio neuromuscular e sedação profunda, têm limitado a utilidade da GCS.²¹ Devido a este facto foram desenvolvidas novas classificações que baseiam a previsão do prognóstico em critérios imagiológicos de TC,²⁴ como são as Escalas de Marshall²⁵ e Roterdão²⁶ (Tabelas 3 e 4).

Classificação Anatómica

Lesões focais:

Contusão – resulta de hemorragia subpial e do edema associado estando presente em 31% dos doentes na TC de entrada,^{27,28} localiza-se sobretudo nas áreas que contactam com a superfície óssea craniana. Os defeitos neurológicos resultantes dependem da área afectada, podendo causar efeito de massa significativo devido a edema ou à ocorrência de hemorragia, da qual pode resultar um hematoma. As contusões são mais graves se estiverem associadas a

fracturas do crânio²¹ e podem agravar a lesão secundária no tecido adjacente por libertação de neurotransmissores e alterações bioquímicas locais.²⁹

Hematoma epidural – Ocorre em 1-2% dos TCE³⁰ correspondendo a 5-15% das lesões cranianas fatais,³¹ sendo mais comum em pessoas com menos de 50 anos³²⁻³⁴ e sobretudo na idade pediátrica, devido à vascularização dural e intradiplóica abundante.³⁵ Este hematoma está frequentemente associado a fracturas cranianas que provocam laceração de vasos durais, sendo o exemplo clássico a laceração da artéria meníngea média após fractura temporo-parietal.²¹ A separação da dura-máter relativamente à tábua interna da calote óssea ocorre no momento da lesão.³⁶ Estes hematomas podem ser classificados em: tipo I (agudo ou hiperagudo – dia 1), tipo II (subagudo – dia 2-4) ou tipo III (crónico - dia 7-20).³⁷ Os de tipo I correspondem a 58% dos casos, e classicamente cursam por um período de vigília que rapidamente se deteriora com a posterior instalação de hemiparesia e midríase da pupila homolateral.³⁸⁻⁴¹ A morbidade e mortalidade associada a estes hematomas dependem sobretudo da demora no diagnóstico e tratamento,²¹ havendo um excelente prognóstico após a sua evacuação cirúrgica, se realizada atempadamente⁴² e não existirem lesões associadas.

Hematoma Subdural – Estes hematomas ocorrem sobretudo devido a rotura das veias durais em ponte que drenam directamente para os seios venosos, podendo também originar-se por lesão de veias corticais.²¹ Podem ser classificados como: agudos (composto por coágulo e sangue - < 48 horas), subagudos (composto por sangue e fluido – dias 2-14), crónicos (composto por fluido – acima de 14

Tabela 3 – Escala de Marshall (Classificação é baseada na TC inicial)

Categoria	Definição
Lesão difusa I	Sem patologia intracraniana visível
Lesão difusa II	Cisternas permeáveis com desvio da linha média entre 0-5mm e/ou: Lesões densas presentes Ausência de lesão hiperdensa ou mista > 25ml Podem existir fragmentos ósseos ou corpos estranhos
Lesão difusa III	Cisternas comprimidas ou ausentes com desvio da linha média entre 0-5mm; Ausência de lesão hiperdensa ou mista > 25ml
Lesão difusa IV	Desvio da linha média > 5mm; ausência de lesão hiperdensa ou mista > 25ml
Lesão ocupando espaço evacuado	Qualquer lesão evacuado cirurgicamente
Lesão ocupando espaço não evacuado	Lesão hiperdensa ou mista > 25ml, não evacuado cirurgicamente

Tabela 4 – Escala de Roterdão (Classificação baseada na TC inicial)

Valor Preditivo	Score
Cisternas da base	
Normal	0
Comprimido	1
Ausente	2
Desvio da linha média	
≤ 5mm	0
> 5mm	1
Lesão epidural	
Presente	0
Ausente	1
Hemorragia intraventricular ou Hemorragia subaracnoideia traumática	
Ausente	0
Presente	1

dias).⁴³ Os hematomas subdurais agudos correspondem a 50-60%,⁴⁵ tendo raramente uma etiologia não traumática, como sucede em doentes anticoagulados.^{44,45} A lesão cerebral isquémica do córtex adjacente decorre do efeito de massa que compromete o retorno venoso e eleva a pressão intracraniana diminuindo a pressão de perfusão cerebral.^{21,46}

O prognóstico depende naturalmente do tempo até à evacuação cirúrgica⁴⁷ (quando indicada), embora, em situações em que a apresentação inicial corresponde a uma lesão muito extensa com envolvimento de todo o hemisfério ou edema cerebral difuso, a cirurgia não afecta a evolução, frequentemente fatal.⁴⁸

Hematoma intraparenquimatoso – corresponde a 20% dos hematomas intracranianos pós-traumáticos,⁴⁹ sendo em 20% múltiplos⁵⁰ e associados a contusões.^{51,52} Diferem destas por serem constituídos por >2/3 de sangue⁵³ e possuírem margens bem delimitadas, podendo mesmo resultar da coalescência de pequenas contusões.²¹

Sucedem após a rotura de pequenos vasos parenquimatosos, localizando-se sobretudo a nível temporal e na região órbito-frontal.^{49,51}

Lesões Difusas:

Lesão Axonal Difusa – É a lesão mais comum associada ao TCE.⁵⁴ Ocorre por tensão e estiramento axonal por forças de aceleração angular e rotacional podendo resultar num défice neurológico *major*, apesar da inexistência de volumosas lesões hemorrágicas.²¹ Imagiologicamente, são visíveis hemorragias punctiformes resultantes da rotura de pequenos vasos, em regiões que sofrem forças de aceleração máximas como são o corpo caloso, núcleos da base ou tronco cerebral.⁵⁵ Para identificar estas lesões, a Ressonância Magnética com estudo de difusão é o exame de imagem com maior sensibilidade prognóstica.^{56,57}

Hemorragia subaracnoideia (HSA) – Resulta da rotura de vasos para as cisternas do espaço subaracnoideu, ocorrendo em 33% dos casos de TCE grave e correlaciona-



Fig. 3 – Classificação anatômica: Hematoma subdural (A); Hematoma epidural (B); Hematoma intraparenquimatoso com hemorragia intraventricular (C); Hemorragia subaracnoideia (D)

-se com pior prognóstico neurológico. Nesta situação pode ocorrer vasoespasm, sendo este um factor independente do prognóstico neurológico. Aquele desenvolve-se tipicamente entre as 12h e os cinco primeiros dias após o trauma, podendo ter uma duração de 30 dias.

Existem diferenças substanciais entre a HSA pós-traumática e aquela resultante da rotura de um aneurisma. A localização da hemorragia na convexidade, sulcos e região inter-hemisférica, é mais típica da etiologia pós-traumática. O vasoespasm resultante inicia-se mais precocemente, assim como a sua resolução.

Hemorragia intraventricular - Ocorre em 25% dos casos de TCE grave, estando associado à existência concomitante de hematomas intraparenquimatosos. A hidrocefalia aguda é uma situação pouco frequente neste contexto. (Fig 3)

Mecanismos de lesão cerebral secundária, hipertensão intracraniana e seu tratamento

Imediatamente após a lesão primária, é iniciada uma cascata neurocitotóxica caracterizada por alterações intracelulares (fluxo de cálcio, disfunção mitocondrial, produção de radicais livres de oxigénio e apoptose) e extracelulares (alterações da membrana vascular e acidose extracelular) responsável pela falência da auto-regulação cerebral e pelo desenvolvimento do edema cerebral pós-traumático e consequente hipertensão intracraniana (HIC).^{58,59} A esta sucessão de eventos moleculares, centrados em fenómenos isquémicos micro ou macrocelulares dá-se o nome de lesão secundária, sabendo-se hoje em dia que esta poderá existir até ao décimo dia pós-TCE e que episódios de hipertensão intracraniana pós-traumática, precoce ou tardia, estão associados a pior evolução.⁶⁰

Embora os TCEs graves correspondam apenas a 4% do total são, naturalmente, os que se associam às maiores

taxas de mortalidade e morbilidade: 60% dos doentes internados por um TCE grave, acabarão por morrer.¹¹ Sabe-se ainda que 50% dos doentes com um TCE grave desenvolverão HIC.⁶¹ Por tudo isto, as *guidelines* da Brain Trauma Foundation (BTF) de 2007, recomendam a monitorização da pressão intracraniana (PIC) em todos os doentes com um TCE grave que apresentem uma TC-CE alterada (classe II) e/ou TC-CE normal mais 2 dos seguintes critérios: a) idade superior a 40 anos b) resposta motora em flexão ou extensão c) pressão arterial < 90mmHg (classe III).⁶²

Existem quatro tipos de catéteres de monitorização da PIC, de acordo com a localização anatómica da sua colocação: epidurais, subdurais, intraparenquimatosos e intraventriculares, sendo os dois últimos os que apresentam maior fiabilidade e, por isso, mais frequentemente usados. A principal vantagem do cateter intraventricular quando comparado com os outros é a possibilidade de drenar líquido céfalo-raquidiano (LCR) concomitantemente com a monitorização da PIC; a principal desvantagem consiste na dificuldade técnica de cateterizar ventrículos que, na grande maioria dos casos, são de reduzidas dimensões. Cabe assim ao neurocirurgião que admite o doente traumatizado crânio-encefálico decidir de que forma monitorizará a PIC. Sempre que cumpra critérios para monitorização de PIC e não haja indicação cirúrgica primária, o doente deverá ser admitido numa Unidade de Cuidados Intensivos/Neurointensivos. O monitor da PIC fornecerá não só o valor da PIC, mas também permitirá calcular o valor da pressão de perfusão cerebral (PPC) que não é mais do que a diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana (PIC). Cada vez mais, a abordagem do doente neurotraumatizado tem como principal objectivo manter ou atingir a homeostasia cerebral, conceito lato e ainda em construção mas com metas de PIC < 20mmHg e PPC entre 50-70 mmHg.

Existem assim protocolos/algoritmos terapêuticos, criados por equipas multidisciplinares de neurointensivistas, cujo objectivo é a prevenção e tratamento da lesão secundária através do controlo da PIC/PPC. Não querendo entrar em detalhes que estão fora do âmbito deste artigo, é importante referir que, embora diferentes em cada Centro, estes algoritmos funcionam como uma escalada terapêutica cujo ritmo de progressão é ditado pela neuromonitorização. Na figura 4 é apresentado o algoritmo da nossa Unidade.

Avaliação e Tratamento do Doente com Traumatismo Crânio-Encefálico

A avaliação do traumatizado de crânio por uma equipa de traumatologia é responsável pela diminuição da taxa de mortalidade atribuível a causas directamente relacionadas com o sistema nervoso central (SNC), assim como de outras causas não relacionadas,^{63,64} sendo essa redução tanto mais relevante quanto mais especializado for o centro que avalia o doente.⁶⁵⁻⁶⁷ Assim sendo, cada doente deve ser avaliado por uma equipa multidisciplinar cuja intervenção se estende por três domínios: pré-hospitalar, hospitalar e pós-hospitalar.

STAGE 0

- A. Cabeceira elevada a 30° e cabeça não rodada
- B. CPP > 60 mmHg?
(se o transdutor da PA estiver ao nível da aurícula esquerda, a CPP lida deverá ser < 70 mmHg) (CVP 6-10?)
- C. Sat O₂ ≥ 97%; PaO₂ ≥ 85 mmHg? 35 ≤ PaCO₂ ≤ 40 mmHg.
- D. Temperatura ≤ 37° C?; glicemia capilar 72-180mg/dL?
- E. Profilaxia úlcera de stress? (omeprazol ev40mg/dia)
- F. Fenitoína 18 mg/Kg ev (impregnação) se indicado, seguido por uma dose de manutenção de 100 mg ev 8/8h.
- G. *Short Synachten Test* realizado?
(9h - dia 2; se aminas inicia hidrocortiso 100 mg 8/8 h)
- H. Doente sem indicação cirúrgica primária?

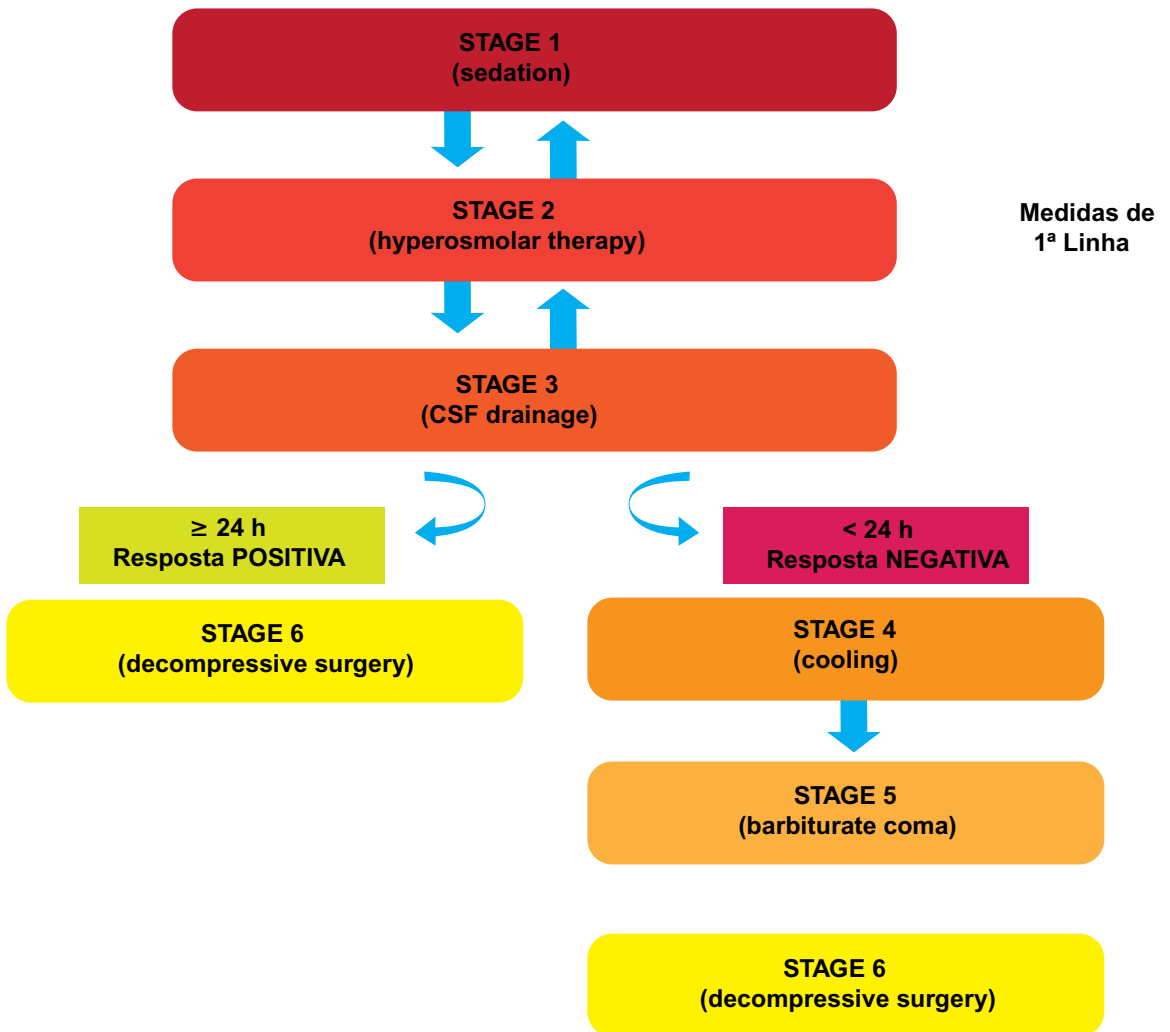


Fig. 4 – Algoritmo de abordagem dos traumatismos crânio-encefálicos graves e difusos.

1. Pré-Hospitalar

A importância da prestação de cuidados pré-hospitalares e da qualidade dos mesmos foi demonstrada num estudo prospectivo por Colohan e seus colaboradores.⁶⁷ Estes autores compararam as taxas de mortalidade nos TCEs moderados e graves em Nova Deli, Índia, e Charlottesville, Virginia (11% *versus* 7,2%), sendo essa diferença ainda mais evidente se se considerar apenas os TCEs moderados (14,8% *versus* 4,8%). As principais diferenças encontradas nestes grupos foram a percentagem de doentes com apoio pré-hospitalar especializado (2,7% *versus* 84,3%) e a percentagem de doentes que foi admitida no hospital na primeira hora após o acidente (6,9% *versus* 50,2%).

Em ambiente pré-hospitalar, o apoio deve ser prestado em conjunto com estruturas da comunidade, nomeadamente com os serviços de bombeiros e com a polícia, para a remoção do acidentado o mais rapidamente possível do local, sem provocar novas lesões ou exacerbar as lesões já presentes.⁶⁸ A remoção extemporânea ou não devidamente planeada deve apenas ser equacionada quando o próprio apresentar lesões ou o cenário apresentar características que colocam em perigo, no imediato, a vida do doente.⁶⁹

A decisão sobre o meio e o apoio técnico a utilizar para a evacuação do doente do local do acidente tem sido alvo de estudos com resultados contraditórios. Enquanto alguns concluem existir redução da taxa de mortalidade global com o transporte por helicóptero *versus* ambulância,⁷⁰ outros não encontram diferenças significativas.⁷¹ Por outro lado, parece não existirem diferenças no transporte acompanhado por médico *versus* transporte acompanhado por enfermeiro.^{72,73} O conceito do tempo óptimo para transporte até ao hospital, embora utilizado para ensino e suportado por alguns estudos, denominado como *golden hour*, e o seu significado no prognóstico do doente, é incerto.⁷⁴

O destino do transporte de um doente com suspeita ou certeza de TCE deve ser um hospital central (Centros de Trauma Nível 1),⁶⁷ embora o apoio imediato de um neurocirurgião possa não ser necessário.⁷⁵ A existência deste permite uma melhoria no prognóstico quando comparada com a admissão em centros de especialização menor.⁷⁶

O contributo prestado pelos cuidados pré-hospitalares para o prognóstico do doente é difícil atribuir a medidas específicas. Contudo, o papel desempenhado na prevenção da hipóxia e da hipotensão parece ser fundamental,^{77,78} sendo a mortalidade de um doente admitido com hipotensão duas vezes superior à do doente normotenso.⁷⁹ Foi observada uma redução destas duas situações clínicas à admissão (30% *versus* 12%) através de entubação com ventilação mecânica e ressuscitação hidroelectrolítica. Assim sendo, todos os doentes com GCS ≤ 8 têm indicação para serem entubados no local e a ressuscitação hidroelectrolítica deve ser aplicada nos TCEs graves.⁸⁰ Tendo em conta o seu efeito benéfico no controlo da pressão intracraniana, a utilização de soroterapia hipertónica foi estudada num ensaio duplamente cego e randomizado, tendo sido demonstrado a sua eficácia nos cuidados pré-hospitalares, embora sem afectar o prognóstico neurológico a longo-

-prazo.⁸¹ Por outro lado, a hipotensão sistémica apresenta uma forte correlação negativa com o prognóstico neurológico. Um único episódio de hipotensão pode aumentar a morbidade e duplicar a mortalidade, uma vez que pode provocar vasodilatação e conseqüente aumento da PIC. Assim é importante o controlo agressivo do número de episódios de hipotensão, devendo a pressão arterial sistólica manter-se > 90 mmHg. A hipóxia sistémica – saturação de oxigénio $< 60\%$ durante o transporte e $< 90\%$ após a admissão hospitalar - é um factor independente de mortalidade. A hipóxia poderá desencadear isquémia e edema cerebral por vasodilatação compensatória. Assim as *guidelines* recomendam a manutenção de uma saturação de oxigénio $> 90\%$ e PaO₂ > 60 mmHg.

2. Hospitalar

O objetivo da equipa de traumatologia que recebe o doente no serviço de urgência é o tratamento e estabilização das lesões já estabelecidas e a prevenção de lesões adicionais. Esta equipa deve ser multidisciplinar e englobando médicos, enfermeiros, assistentes sociais e funcionários do hospital, por forma a serem asseguradas as condições necessárias não só ao tratamento do doente, mas também à comunicação com a família.

Dois abordagens devem ser realizadas: uma primeira centrada ao doente traumatizado, baseado no Advance Trauma Life Support do American College of Surgeons; uma segunda para realização de uma história clínica e um exame objectivo mais detalhados, após estabilização do doente ou simultaneamente à realização da primeira abordagem. A primeira, designada por ABCDE, visa avaliar de forma sequencial ou simultaneamente se existem elementos suficientes para o desempenho destas funções, a via aérea (*Airway*), a respiração (*Breathing*), a circulação (*Circulation*), o seu estado neurológico (*Disability*) e expor corporalmente o doente para identificação de outras lesões ou deformidades exteriormente visíveis (*Exposure*). A segunda justifica-se pois, mais de 50% dos doentes com TCE grave tem outras lesões *major* associadas: fraturas da cintura pélvica e dos ossos longos em 32%, lesões torácicas em 23%, fraturas faciais em 22%, lesões abdominais em 7% e medulares em 2%.⁸²

No que respeita à avaliação imagiológica, a Tomografia Computorizada (TC) assumiu-se nos últimos anos como o método de eleição para a avaliação imagiológica do TCE em contexto de urgência. A Canadian CT Head Rules definiu cinco fatores de risco elevado e dois fatores de risco médio para lesão intracraniana:

Fatores de Risco Elevado:

- Incapacidade de atingir GCS 15 nas duas horas que se seguem ao TCE,
- Suspeita de fratura craniana exposta,
- Presença de sinais sugestivos de fratura da base do crânio,
- Mais de dois episódios de vômitos,
- Idade superior a 65 anos

Fatores de Risco Médio

- Amnésia retrógrada por um período superior a 30 mi-

nutos

- Mecanismo de lesão grave⁸³

A radiografia (RX) do crânio tem ainda indicação na ausência de TC para o diagnóstico de fraturas ósseas (a presença de fratura óssea em RX aumenta o risco de hematoma intracraniano⁸⁴) ou presença de corpos radiopacos. A utilização de Ressonância Magnética (RM) e da Angiografia Cerebral é limitada em contexto de urgência pelo tempo necessário à sua realização, disponibilidade reduzida e pouco impacto nas decisões terapêuticas a tomar em contexto de urgência.

Os objectivos principais do tratamento do TCE na urgência prendem-se com a prevenção da hipóxia com manutenção da normocárbia, hipotensão, controlo da pressão intracraniana em valores < 20 mm Hg e intervenção neurocirúrgica caso esta esteja indicada.⁸² Após um período de estabilização no Serviço de Urgência, os doentes com avaliação de GCS ≤ 12 ou GCS = 13 e TC CE com alterações significativas devem ser admitidos numa Unidade de Cuidados Intensivos.⁸⁵

Em 2007, a Brain Trauma Foundation (BTF), a American Association of Neurological Surgeons (AANS), o Congress of Neurological Surgeons (CNS) e a AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care publicaram normas de orientação clínica para a avaliação e tratamento do doente com traumatismo crânio-encefálico grave. Estas abordam o controlo da pressão arterial e oxigenação, a terapia hiperosmolar, a hipotermia profiláctica, a profilaxia infecciosa, a profilaxia do tromboembolismo venoso, as indicações para a monitorização da PIC, a PPC, a oxigenação cerebral tecidual, a utilização de agentes farmacológicos anestésicos, sedativos e analgésicos a nutrição, a profilaxia das convulsões, a hiperventilação e a utilização dos corticosteróides.⁸⁶

Quanto à indicação cirúrgica da lesão primária focal, existem *Guidelines* que visam a uniformização dos critérios cirúrgicos para cada tipo de lesão mas que ultrapassam o âmbito deste artigo. De uma forma simples podemos afirmar que 1) hematomas extra-axiais com espessura superior à calote craniana e com efeito de massa suficiente para condicionar desvio das estruturas da linha média num doente que apresente alteração do estado de consciência deverão ser drenados; 2) hematomas intra-axiais, lobares, acessíveis cirurgicamente e causadores da deterioração neurológica do doente pelo seu efeito de massa, deverão ser drenados. As técnicas cirúrgicas variam em função do tipo de hematoma, do seu tempo de evolução e da preferência do cirurgião. No entanto, de uma forma resumida, na maioria dos centros, as técnicas cirúrgicas não diferem muito das abaixo expostas:

- foco de contusão edemato-hemorrágico- craniotomia, abertura da dura-máter, corticectomia e aspiração do hematoma.
- hematoma epidural (HED)- craniotomia, evacuação do hematoma, coagulação do vaso meníngeo sangrante, suspensão da dura-máter.
- hematoma sub-dural agudo (HSD agudo)- cranioto-

mia, abertura da dura-máter, evacuação do hematoma e hemostase de vasos corticais sangrantes.

- hematoma sub-dural crónico (HSD crónico)- trepanação, abertura da dura-máter, drenagem de hematoma e lavagem sub-dural.
- hemorragia intraventricular (HIV)- colocação de drenagem ventricular externa (DVE) quando causadora de hidrocefalia aguda.

Qualquer uma das craniotomias (remoção e recolocação do retalho ósseo) supracitadas poderá ser convertida numa craniectomia (remoção do retalho ósseo e encerramento sem osso) sempre que o cirurgião considerar que pode haver risco de hipertensão intra-craniana após o encerramento com osso. A cranioplastia consiste na correcção do defeito da calote resultante da remoção do retalho ósseo, seja com osso autólogo ou com material heterólogo (rede de titânio, metilmetacrilato, etc) e é realizada habitualmente entre 1-6 meses após a craniectomia.

3. Pós-hospitalar

Reabilitação Psico-Motora

A recuperação neurológica é um processo ativo e dinâmico que decorre num longo período que se estende de meses a anos em três fases distintas: ativação de processos de reparação celular, plasticidade neuronal funcional e plasticidade neuroanatômica. Estende-se por vários domínios que são seguidamente abordados.

Estado de Consciência

Muitos termos têm sido usados para classificar os diferentes estados de consciência ao longo dos tempos. Atualmente são considerados quatro:

- Coma – Não-despertável e sem resposta neurocomportamental
- Estado Vegetativo – Despertável e sem resposta neurocomportamental
- Estado de Consciência Mínimo – Evidência de alteração severa da consciência mas com demonstração de um estado de alerta mínimo para com o próprio ou o meio que o rodeia.
- Consciente – Interação funcional e comunicacional consistente e reprodutível.

Até 15% dos TCE graves são incapazes de responder a ordens simples após quatro meses do traumatismo.⁸⁷ Apesar dos *Case Reports* de alteração do estado de consciência decorrente da utilização de agentes monoaminérgicos ou da estimulação sensorial, não foram realizados, até à data de elaboração deste artigo, estudos randomizados a fundamentar a sua utilização.⁸⁸⁻⁹⁰

Recuperação Motora

A recuperação motora apresenta elevada variabilidade inter-individual. Embora inicialmente considerada como limitada aos primeiros seis meses após o traumatismo, atualmente considera-se a sua extensão após este limite temporal.

Disfunção Cognitiva

A disfunção cognitiva no traumatizado de crânio tem uma etiologia multifactorial, sendo factores contribuintes sequelas anatómicas derivadas do TCE, comorbilidades ou

intercorrências médicas, perturbação dos ciclos de sono-vigília e perturbações de ansiedade e *stress* pós-traumático. Estes factores devem ser avaliados em consulta e a disfunção cognitiva deve ser caracterizada por testes neuropsicológicos.

Foram realizados até à data pouco estudos sobre o tratamento da disfunção cognitiva.⁹¹ O tratamento centra-se em duas modalidades distintas: farmacológica e não-farmacológica. Como recomendação, deve promover-se a suspensão de fármacos que podem ter efeitos nefastos, como por exemplo o topiramato e o haloperidol,⁹² podendo ser instituídos alguns fármacos baseados em estudos limitados, nomeadamente neuroestimulantes (metilfenidato, dextroanfetamina, atomoxetina), agonistas dopaminérgicos, anti-epilépticos, agentes anti-depressivos, inibidores da acetilcolinesterase e o modafinil (mecanismo desconhecido). No entanto, o mais importante é orientar a terapia de acordo com os défices específicos apresentados pelo doente, principalmente no domínio das intervenções não-farmacológicas.

Disautonomia

A disautonomia é um síndrome clínico caracterizado por alterações paroxísticas da frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, temperatura corporal e tônus muscular.⁹³ Este síndrome tem uma incidência que varia entre os 8-33% na Unidade de Cuidados Intensivos decrescendo para os 5% no contexto da reabilitação. Está associada a TCE grave, lesão axonal difusa, hipóxia pré-admissão hospitalar e lesão do tronco cerebral. O seu mecanismo fisiopatológico é incerto, permanecendo no campo das hipóteses as teorias da origem epileptiforme diencefálica ou de desafereciação dos centros excitatórios da medula espinhal por desconexão anatómica ou funcional com as estruturas superiores.

O suporte científico para o tratamento desta situação é escasso. As principais medidas devem ser a remoção dos estímulos nocivos e uma terapia farmacológica adequada a cada doente recorrendo a beta-bloqueantes, anti-epilépticos, agonistas dopaminérgicos, benzodiazepinas e agonistas do GABA.

Agitação e Depressão

A agitação foi definida em 2005 por Lombard, *et al.* como um estado de agressividade durante o período de amnésia pós-traumática na ausência de outros factores etiológicos médicos, e que ocorre numa fase tardia da recuperação.⁹⁴ Como principais factores etiológicos são de salientar a duração da amnésia pós-traumática, duração do período de internamento e o grau de autonomia aquando do momento da alta clínica.⁹⁵

O tratamento da agitação é estratificado em três fases: exclusão de factores médicos que justifiquem um quadro confusional agudo, limitação dos estímulos do meio ambiente que contribuam para uma progressiva orientação alo/autopsíquica e agentes farmacológicos, com particular relevância dos beta-bloqueantes e dos anticonvulsivantes, evitando a utilização de agentes antipsicóticos, particularmente os típicos, e das benzodiazepinas (atrasam a recu-

peração neuropsicológica).

Aproximadamente 25% dos doentes com TCE reúnem critérios de depressão *major* segundo o DSM-IV,¹¹⁴ sendo as situações mais frequentemente associadas, o desemprego, a pobreza, antecedentes psiquiátricos ou o consumo de substâncias de abuso. Sob o ponto de vista terapêutico, é mandatória a exclusão de disfunção neuro-endócrina ou de outras causas médicas ou medicamentosas que justifiquem o quadro. A abordagem farmacológica centra-se nos inibidores de recaptção de serotonina, com particular ênfase prestado à sertralina e ao escitalopram.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Perturbações do Sono

Os doentes com TCE podem ter um espectro de diferentes perturbações do sono, afectando aproximadamente 30-70% dos doentes.⁹⁹ Como principais factores etiológicos destacam-se: TCEs moderados, depressão, fadiga, dor, ansiedade e género feminino.⁹⁸⁻¹⁰⁰

O tratamento destas perturbações baseia-se na eliminação ou correcção de factores médicos responsáveis (síndrome de apneia do sono, por exemplo) e terapia comportamental. A intervenção farmacológica neste domínio é escassa por dois motivos: a maioria dos agentes hipnóindutores devem ser evitados no doente com TCE – antipsicóticos e benzodiazepinas. Não existem estudos randomizados sobre a utilização de outros fármacos neste contexto.

Epilepsia Pós-Traumática

O TCE é uma causa comum de epilepsia adquirida, principalmente na faixa etária que se estende dos 15 aos 34 anos, onde é responsável por 30% dos casos.¹⁰¹ As convulsões pós-traumáticas incluem três tipos: imediatas (primeiras 24 horas), precoces (24 horas-7 dias) e tardias ou epilepsia pós-traumática (depois da primeira semana). Como principais factores etiológicos para o desenvolvimento de epilepsia pós-traumática destacam-se: gravidade do TCE, fratura craniana, hematoma intracraniano, laceração dural por material endógeno ou exógeno e desenvolvimento de convulsões precoces.

O tratamento com anticonvulsivantes, nomeadamente com fenitoína, carbamazepina e levetiracetam, diminui a incidência de convulsões imediatas e precoces em doentes com factores de risco (hematoma intra ou extra-axial, fratura afundada com laceração leptomeníngea, crise convulsiva nas primeiras 24 horas após TCE, GCS < 10, lesão cerebral penetrante e alcoolismo), não tendo um efeito comprovado na prevenção da epilepsia pós-traumática.¹⁰¹

Profilaxia do Tromboembolismo

A profilaxia do tromboembolismo (TE) suscita nesta patologia uma preocupação particular: a relutância para a utilização de métodos farmacológicos de prevenção do TE face ao risco de hemorragia intracraniana.¹⁰² Como principais factores que justificam um quadro hipercoagulante no doente com TCE encontram-se: internamentos prolongados na Unidade de Cuidados Intensivos, ventilação mecânica, idade superior a 45 anos, sexo masculino, coexistência de traumatismo vertebro-medular e fraturas múltiplas.^{103,104}

Os métodos envolvidos na profilaxia do TE podem ser divididos em três categorias: mecânicos (meias de com-

pressão), farmacológicos (heparina de baixo peso molecular e heparina não fraccionada) e cirúrgicos (colocação de filtro na veia cava). A BTF recomenda a utilização de meias de compressão até o doente se encontrar ambulatório, devendo ser combinado com a utilização de um agente farmacológico, sem que haja evidência que favoreça a utilização de um agente em particular.¹⁰⁵

Espasticidade

A espasticidade consiste num aumento da resistência do músculo à sua movimentação passiva e é dependente da velocidade. A sua avaliação e tratamento são de competência multidisciplinar. O tratamento pode incluir fisioterapia, agentes farmacológicos (baclofeno, tizanidina, gabapentina, dantroleno e clonidina), bloqueios químicos do nervo periférico ou do músculo (fenol e toxina botulínica) e intervenções cirúrgicas (âmbito da neurocirurgia funcional e ortopedia).

Nutrição e Disfagia

As necessidades nutricionais de um doente TCE são superiores às do indivíduo saudável (aproximadamente 140%).¹⁰⁶ Assim sendo, o aumento do metabolismo deve ser tomado em conta aquando do planeamento do suporte calórico.¹⁰⁷

Existem duas vias principais de administração nutricional: entérica e parentérica. A primeira pode ser iniciada entre o terceiro e o quinto dia (devido à estase gástrica no período inicial) e tem como principais vantagens prevenir a atrofia da mucosa gastrointestinal, diminuir a translocação bacteriana e preservar o equilíbrio no ambiente microbiológico gastrointestinal.¹⁰⁸ A via parentérica pode ser iniciada no primeiro dia pós-TCE, tendo como principais desvantagens as complicações associadas à presença de um cateter por longos períodos (complicações infecciosas) e alterações metabólicas do metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos. Assim sendo, a via de administração entérica é preferível,¹⁰⁹ devendo ser iniciada a substituição proteica e calórica às 72 horas pós-TCE.¹¹⁰

A disfagia é um dos principais problemas que dificulta o uso da via entérica. Afeta entre 25-61% dos doentes com TCE e varia, de acordo com a gravidade deste, o estado cognitivo e o estado ventilatório do doente. Para além da preocupação com a nutrição, a importância do diagnóstico da disfagia prende-se com a capacidade de prevenção de complicações infecciosas respiratórias baixas sobretudo por aspiração. A maioria destes doentes demonstra melhorias significativas, principalmente até aos 6 meses, acompanhando desta forma o padrão de recuperação motora.¹¹¹

Hidrocefalia Pós-Traumática

A hidrocefalia pós-traumática (HPT) é a complicação neurocirúrgica mais comum dos doentes com TCE,⁹¹ afetando cerca de 0,7-29% TCEs.¹¹² Como principais fatores de risco encontram-se a gravidade do insulto inicial, a idade, a duração do coma e a realização de craniectomia descompressiva. É um fator de mau prognóstico para a recuperação funcional tardia e o desenvolvimento de epilepsia tardia.¹¹³

Clinicamente manifesta-se por dois quadros distin-

tos: estagnação no processo de reabilitação psicomotora ou deterioração de um estado previamente atingido. Sob o ponto de vista imagiológico, poderá não ser fácil a distinção entre uma ventriculomegalia secundária a lesão e atrofia cerebral *versus* hidrocefalia activa. Neste contexto outras avaliações imagiológicas poderão ser feitas, como a avaliação da perfusão dos lobos temporais por SPECT e a avaliação da dinâmica do LCR por RM-CE. Pode ainda ser quantificada a pressão de abertura aquando da realização de punção lombar que, se persistentemente aumentada, indica que o diagnóstico será provável.¹ O tratamento da HPT traduz-se pela colocação de um sistema de derivação de LCR associado a cranioplastia, quando foi realizada uma craniectomia prévia. O prognóstico é melhor se o procedimento for realizado nos primeiros 6 meses de hidrocefalia sintomática.

Incontinência Fecal e Urinária

A incontinência caracteriza-se pela perda involuntária de fezes e urina por falência dos mecanismos de controlo. É frequentemente subestimada nos TCEs, podendo atingir os 68% e 5% na fase aguda e aos 12 meses, respectivamente, na incontinência fecal e os 62% e 18% na fase aguda e aos seis meses, respectivamente na incontinência urinária.¹¹⁶

Ambas podem ter uma etiologia multifactorial, relacionando-se com lesões locais ao nível dos órgãos efetores, das vias de condução ou dos centros superiores que controlam a defecação e a micção. Estes centros estão localizados no lobo frontal que, devido à irregularidade e às menores dimensões da fossa anterior, é frequentemente lesado no TCE. Assim sendo, uma recuperação progressiva destas funções poderá associar-se a uma recuperação global das funções do lobo frontal.

O reconhecimento e actuação sobre estas co-morbilidades é fundamental para a prevenção de complicações médicas associadas ao decúbito prolongado e para reduzir o impacto social num doente que procura a sua reintegração social. A educação comportamental associada à administração de agentes moduladores do conteúdo fecal são as estratégias actualmente mais utilizadas.

Ossificação Heterotópica

Este processo consiste na formação de osso lamelar nos tecidos moles, envolvendo tipicamente as grandes articulações proximais (maioritariamente a anca¹¹⁸), numa percentagem de 10-77% da população, sendo clinicamente significativo em 20%.¹¹⁷

Ocorrem principalmente nos primeiros seis meses após o TCE, manifesta-se por dor local, eritema, edema, febre e diminuição da amplitude do movimento da articulação e pode ainda associar-se a fenómenos compressivos de etiologia vascular ou neurogénica.

O tratamento abrange três tipos de intervenção: fisioterapia, terapia médica e terapia cirúrgica. O papel desempenhado pela fisioterapia permanece incerto, existindo dados antagónicos sobre se é benéfica ou prejudicial. Sob o ponto de vista médico, os bifosfonatos (particularmente, o etidronato) e os anti-inflamatórios não esteróides são as

principais medidas preventivas e após o início do processo de ossificação.¹¹⁹⁻¹²¹ No que diz respeito à cirurgia, esta é apenas considerada para correcção de ossificações *major* e após 18 meses do seu início, para que o osso recém-formado atinja a sua maturação.

Dor – Cefaleias, Dor neuropática e Síndrome Doloroso Complexo Regional

As cefaleias são os sintomas mais comuns após o TCE¹²² e podem ser classificadas como agudas – início nas primeiras duas semanas e resolução nos primeiros 2 meses – e crónicas – duração superior a 8 semanas. Podem ocorrer todos os padrões de cefaleia, sendo mais comum as cefaleias do tipo de tensão (85%), seguidos pelo padrão de enxaqueca que pode atingir os 21%.⁶² A sua incidência parece ser maior nos TCEs ligeiros e moderados do que nos graves e muito graves, fazendo parte do Síndrome Pós-Concussão/Contusão em conjunto com outras manifestações somáticas, motoras e psicológicas.¹²³

A dor neuropática central é definida como a dor iniciada/causada por uma lesão ou disfunção primária do SNC. É provocada pela hiperexcitabilidade neuronal traduzida, a nível molecular, por alterações do balanço electrolítico e de alterações na neurotransmissão, e a nível fisiológico, pela facilitação no processo de condução da dor ou redução da inibição central sobre as vias da dor.^{124,125} Como principais manifestações clínicas, encontram-se a alodínia, a hiperalgesia e a hiperalgesia secundária. Podem ainda encontrar-se manifestações que são atribuídas a dor muscular (espasmos musculares) ou do tipo circulatório (picadas, agulhas, entre outros), quer se conjugam em quadros mistos, pouco definidos. Tudo isto pode ser responsável pelo atraso no processo de recuperação psicomotora ao inibir o doente da participação nas actividades de recuperação.

O Síndrome Doloroso Complexo Regional (SDCR) é uma reacção desproporcional ao trauma, caracterizando-se dois tipos: tipo 1, mais comum, associado a lesão nervosa conhecida, e tipo 2, sem associação a lesão nervosa. Clinicamente manifesta-se por dor severa, alodínia, hiperalgesia, perturbações na regulação da pressão arterial e frequência cardíaca, culminando com alterações tróficas na pele e nos órgãos. Concomitantemente são verificáveis perturbações na função lobar temporal, com agnosia dos dedos e elementos de *neglect*, sendo dados reveladores de alteração da função de representação interna que poderão estar envolvidos neste síndrome.¹²⁶

O tratamento das cefaleias pós-traumáticas segue os mesmos princípios e agentes farmacológicos dos restantes tipo de cefaleias. No caso dos TCEs *minor*, as estratégias de *biofeedback*, reeducação neuromuscular e terapia comportamental parecem ter um impacto positivo.¹²⁷ O tratamento da dor neuropática e do SDCR centra-se nos

agentes antidepressivos tricíclicos e nos inibidores da recaptção de serotonina. Recentemente, os novos anticonvulsivantes, como a lamotrigina, têm sido sugeridos como alternativa.¹²⁸ Os anti-inflamatórios não esteróides e os agentes esteróides também têm sido usados no SDCR. Simultaneamente devem ser mantidas medidas de apoio neuropsicológico e comportamental. Nos doentes que não responderem às acima mencionadas, devem ser consideradas as intervenções do âmbito da neurocirurgia funcional (simpatectomia, DREZotomia, estimulação cerebral profunda, entre outras).

Alterações Hormonais

As alterações na regulação do eixo hipotálamo-hipofisário são frequentes ao longo do processo de recuperação do doente traumatizado de crânio, atingindo uma prevalência de 30%¹²⁹ a 50%¹³⁰ quando investigadas meses após o evento. Estes valores podem ser superiores devido à elevada frequência de casos não diagnosticados.¹³¹ Estas alterações podem ocorrer precocemente durante o processo de recuperação¹³⁰ e alguns estudos alertam para o facto de poderem ser mais marcadas no período pós-crítico, resolvendo posteriormente de forma espontânea, enquanto outras permanecem.¹³² A sua correcção com reposição hormonal é aconselhada pois pode ter um impacto benéfico no processo de reabilitação do doente.¹³⁴ Os principais fatores de risco para alterações hipotálamo-hipofisárias são o edema hipotalâmico, hiponatremia, hipotensão e depressão prolongada do estado de consciência.¹³³ Assim sendo, é atualmente recomendado o rastreio de alterações funcionais no eixo hipotálamo-hipofisário em doentes com traumas moderados e graves.¹³⁴

A disfunção hipofisária posterior, manifestada clinicamente sob a forma de diabetes insípida ou síndrome de secreção inapropriada de ADH, tem uma prevalência superior ao inicialmente esperado, em alguns estudos.¹³⁵ Assim, como nas alterações adenohipofisárias, a correcção das alterações hidroelectrolíticas resultantes destas perturbações é fundamental durante o processo de recuperação.

AGRADECIMENTOS

Os autores deste artigo agradecem à Associação Novamente, na pessoa de Vera Bonvalot, pelo auxílio prestado na cedência da informação epidemiológica actualizada.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não declarados.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não declaradas.

REFERÊNCIAS

- Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet* 2000;356(9233):923-929.
- Cole TB. Global road safety crisis remedy sought: 1.2 million killed, 50 million injured annually. *JAMA* 2004;291(21):2531-2532.
- Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *Neuro-Rehabilitation* 2007;22(5):341-353.
- Winn HR, Bullock M, Hovda D, Schouten J, Maas A, et al. *Youmans Neurological Surgery: Chapter 323 – Epidemiology of Traumatic Brain Injury*; pp. 3270-3275, Volume 4, Elsevier Saunders, 2011.
- Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat*

- Med 1998;4(11):1241-1243.
6. Miller WG. The neuropsychology of head injuries. The neuropsychology handbook; behavioural and clinical perspectives. New York: Springer 1986;347-375.
 7. Santos ME, De Sousa L, Castro-Caldas A. Epidemiologia dos Traumatismos Crânio-Encefálicos em Portugal. Acta Med Port 2003;16(2):71-76.
 8. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States. 2003. J Head Trauma Rehabil 2006;21(6):544-548.
 9. Thurman DJ: Epidemiology and economics of head trauma. In: Miller L, Hayes R, ed. Head Trauma: Basic, Preclinical, and Clinical Directions. New York: Wiley & Sons 2001:1193-1202.
 10. Langlois J, Rutland-Brown W, Thomas K. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Injury Prevention and Control 2006.
 11. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. Acta Neurochir (Wien) 2006;148(3):255-268.
 12. Firsching R, Woischneck D. Present status of neurosurgical trauma in Germany. World J Surg 2001;25(9):1221-1223.
 13. Koskinen S, Alaranta H. Traumatic brain injury in Finland 1991-2005: a nationwide register study of hospitalized and fatal TBI. Brain Inj 2008;22(3):205-214.
 14. Baldo V, Marcolongo A, Floreani A, Majori S, Cristoforetti M, Dal Zotto A, *et al.* Epidemiological aspect of traumatic brain injury in Northeast Italy. Eur J Epidemiol 2003;18(11):1059-1063.
 15. Mushkudiani NA, Engel DC, Steyerberg EW, Butcher I, Lu J, Marmarou A, *et al.* Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. J Neurotrauma 2007;24(2):259-269.
 16. Adekoya N, Thurman DJ, White DD, Webb KW. Surveillance for traumatic brain injury deaths—United States 1989-1998. MMWR Surveill Summ 2002;51(10):1-14.
 17. Reilly P, Bullock R. Head injury: Pathophysiology and Management. London. Hodder Arnold 2005.
 18. Winn HR, Bullock M, Hovda D, Zacko J, Hawryluk G, *et al.* Youmans Neurological Surgery: Chapter 327 – Neurochemical Pathomechanisms in Traumatic Brain Injury. Elsevier Saunders 2011;4:3305-3324.
 19. Holbourne AHS: Mechanics of head injury. Lancet 1943;2:438-441
 20. Gurdjian ES, Lissner HR, Hodgson VR: Mechanisms of head injury. Clin Neurosurg 1966;12:112-128
 21. Winn HR, Bullock M, Hovda D, Shahlaie K, Zwienerberg-Lee M, Muizelaar J, *et al.* Youmans Neurological Surgery: Chapter 331 – Clinical Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. Elsevier Saunders 2011;4:3362-3379.
 22. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974;2(7872):81-84.
 23. Greenberg RP, Stablein DM, Becker DP. Noninvasive localization of brain-stem lesions in the cat with multimodality evoked potentials: correlation with human head-injury data. J Neurosurg 1981;54(6):740-750.
 24. Eisenberg HM, Gary HE Jr, Aldrich EF, Saydjari C, Turner B, Foulkes MA. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. J Neurosurg 1990;73(5):688-698.
 25. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, *et al.* The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. J Neurotrauma 1992;9(suppl 1):S287-S292.
 26. Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. 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 2005;57(6):1173-1182.
 27. Bullock R, Golek J, Blake G. Traumatic intracerebral hematoma—which patients should undergo surgical evacuation? CT scan features and ICP monitoring as a basis for decision making. Surg Neurol 1989;32(3):181-187.
 28. Lobato RD, Cordobes F, Rivas JJ, de la Fuente M, Montero A, Barcena A, *et al.* Outcome from severe head injury related to the type of intracranial lesion. A computerized tomography study. JNeurosurg 1983;59(5):762-764.
 29. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda DA. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. J Neurosurg 1990;73(6):889-900.
 30. Lindenberg R. Trauma of meninges and brain. Pathol Nerv Syst 1971;2:1705-1765.
 31. Maloney AF, Whatmore WJ. Clinical and pathological observations in fatal head injuries - a five-year study of 172 cases. Br J Surg 1969;56(1):23-31.
 32. Cordobés F, Lobato RD, Rivas JJ, Muñoz MJ, Chillón D, Portillo JM, *et al.* Observations on 82 patients with extradural hematoma. Comparison of results before and after the advent of computerized tomography. J Neurosurg 1981;54(2):179-186.
 33. Heiskanen O. Epidural hematoma. Surg Neurol 1975;4(1):23-26.
 34. Reale F, Delfini R, Mencattini G. Epidural hematomas. J Neurosurg Sci 1984;28(1):9-16.
 35. Gallagher JP, Browder EJ. Extradural hematoma. Experience with 167 patients. J Neurosurg 1968;29(1):1-12.
 36. Teasdale G. Traumatic acute intracranial hematoma: Comment. In: Palmer J, ed. Manual of Neurosurgery. New York: Churchill Livingstone 1996:544.
 37. Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Computed tomographic staging of traumatic epidural bleeding. Radiology 1982;144(4):809-812.
 38. Lobato RD, Rivas JJ, Cordobes F, Alted E, Perez C, Sarabia R, *et al.* Acute epidural hematoma: an analysis of factors influencing the outcome of patients undergoing surgery in coma. J Neurosurg 1988;68(1):48-57.
 39. Rivas JJ, Lobato RD, Sarabia R, Cordobés F, Cabrera A, Gomez P. Extradural hematoma: analysis of factors influencing the courses of 161 patients. Neurosurgery 1988;23(1):44-51.
 40. Bricolo AP, Pasut LM. Extradural hematoma: toward zero mortality. A prospective study. Neurosurgery 1984;14(1):8-12.
 41. Kудay C, Uzan M, Hanci M. Statistical analysis of the factors affecting the outcome of extradural haematomas: 115 cases. Acta Neurochir (Wien) 1994;131(3-4):203-206.
 42. Haselsberger K, Pucher R, Auer LM. Prognosis after acute subdural or epidural haemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 1988;90(3-4):111-116.
 43. Graham DI: Neuropathology of head injury. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT ed. Neurotrauma. New York: McGraw-Hill 1996:43.
 44. Kawamata T, Takeshita M, Kubo O, Izawa M, Kagawa M, Takakura K. Management of intracranial hemorrhage associated with anticoagulant therapy. Surg Neurol 1995;44(5):438-442.
 45. Wintzen AR, de Jonge H, Loeliger EA, Bots GT. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment: a population study. Ann Neurol 1984;16(5):553-558.
 46. Schroder ML, Muizelaar JP, Kuta AJ. Documented reversal of global ischemia immediately after removal of an acute subdural hematoma. Report of two cases. J Neurosurg 1994;80(2):324-327.
 47. Seelig JM, Greenberg RP, Becker DP, Miller JD, Choi SC. Reversible brain-stem dysfunction following acute traumatic subdural hematoma: a clinical and electrophysiological study. J Neurosurg 1981;55(4):516-523.
 48. Sawauchi S, Abe T. The effect of haematoma, brain injury, and secondary insult on brain swelling in traumatic acute subdural haemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 2008;150(6):531-536.
 49. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Gennarelli T, Bruce D, Dolinskas C, Uz-zell B. Cranial computed tomography in diagnosis and management of acute head trauma. AJR Am J Roentgenol 1978;131(1):27-34.
 50. Chesnut R, Servadei F. Surgical treatment of post-traumatic mass lesions. In: Marion DW, ed. Traumatic Brain Injury, New York: Thieme Medical 1999:81.
 51. Gudeman SK, Kishore PR, Miller JD, Girevendulis AK, Lipper MH, Becker DP. The genesis and significance of delayed traumatic intracerebral hematoma. Neurosurgery 1979;5(3):309-313.
 52. Ribas G, Jane JA. Traumatic contusions and intracerebral hematomas. J Neurotrauma. 1992;9(Suppl 1):S265-S278.

53. Becker DP, Doberstein C, Hovda D. Craniocerebral trauma: mechanisms, management, and the cellular response to injury. Current Concepts, Kalamazoo, Michigan: UpJohn 1994.
54. Gennarelli T. Cerebral concussion and diffuse brain injuries. In: Cooper P, ed. Head Injury, Philadelphia: Williams & Wilkins 1983;137.
55. Strich SJ. Shearing of nerve fibers as a cause of brain damage due to head injury: a pathological study of twenty cases. Lancet 1961;2:443-448.
56. Ezaki Y, Tsutsumi K, Morikawa M, Nagata I. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in diffuse axonal injury. Acta Radiol 2006;47(7):733-740.
57. Huisman TA, Sorensen AG, Hergan K, Gonzalez RG, Schaefer PW. Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. J Comput Assist Tomogr 2003;27(1):5-11.
58. Lenzlinger PM, Morganti-Kossmann MC, Laurer HL, McIntosh TK. The duality of the inflammatory response to traumatic brain injury. Mol Neurobiol 2001;24(1-3):169-181.
59. Rovegno M, Soto PA, Sáez JC, Von Bernhardt R. Biological mechanisms involved in the spread of traumatic brain damage. Med Intensiva 2012;36(1):37-44.
60. Stocchetti N, Colombo A, Ortolano F, Videtta W, Marchesi R, Longhi L, et al. Time course of intracranial hypertension after traumatic brain injury. J Neurotrauma 2007;24(8):1339-1346.
61. Narayan RK, Kishore PR, Becker DP, Ward JD, Enas GG, Greenberg RP, et al. Intracranial Pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. J Neurosurg 1982;56(5):650-659.
62. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. J Neurotrauma 2007;24(Suppl 1): S37-S44.
63. Guss DA, Meyer FT, Neuman TS, Baxt WG, Dunford JV Jr, Griffith LD, et al. The impact of a regionalized trauma system of care in San Diego County. Ann Emerg Med 1989;18(11):1141-1145.
64. Hunt J, Hill D, Besser M, West R, Roncal S. Outcome of patients with Neurotrauma: the effect of a regionalized trauma system. Aust N Z J Surg 1995;65(2):83-86.
65. Norwood S, Fernandez L, England J. The early effects of implementing American College of Surgeons Level III criteria on transfer and survival rates at a rurally based community hospital. J Trauma 1995;39(2):240-245.
66. Cornwell EE 3rd, Chang DC, Phillips J, Campbell KA. Enhanced trauma program commitment at a level I trauma center: effect on the process and outcome of care. Arch Surg 2003;138(8):838-843.
67. McConnell KJ, Newgard CD, Mullins RJ, Arthur M, Hedges JR. Mortality benefit of transfer to level I versus level II trauma centers for head-injured patients. Health Serv Res 2005;40(2):2:435-457.
68. Colohan AR, Alves WM, Gross CR, Torner JC, Mehta VS, Tandon PN, et al. Head injury mortality in two centers with different emergency medical services and intensive care. J Neurosurg 1989;71(2):202-207.
69. Calland V. Extrication of the seriously injured road crash victim. Emerg Med J 2005;22(11):817-821.
70. Wilkink AB, Samra GS, Watson LM, Wilson AW. Vehicle entrapment rescue and pre-hospital trauma care. Injury 1996;27(1):21-25.
71. Baxt WG, Moody P. The impact of a rotorcraft aeromedical emergency care service on trauma mortality. JAMA 1983;249(22):3047-3051.
72. Di Bartolomeo S, Sanson G, Nardi G, Scian F, Michelutto V, Lattuada L. Effects of 2 patterns of prehospital care on the outcome of patients with severe head injury. Arch Surg 2001;136(11):1293-1300.
73. Lee A, Garner A, Fearnside M, Harrison K. Level of prehospital care and risk of mortality in patients with and without severe blunt head injury. Injury 2003;34(11):815-819.
74. Lerner EB, Moscati RM. The golden hour: scientific fact or medical "urban legend"? Acad Emerg Med 2001;8(7):758-760.
75. Esposito TJ, Reed RL 2nd, Gamelli RL, Luchette FA. Neurosurgical Coverage: Essential, desired, or irrelevant for good patient care and trauma center status. Ann Surg 2005;242(3):364-370.
76. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, Nathens AB, Frey KP, Egleston BL, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. N Eng J Med 2006;354(4):366-378.
77. Kokoska ER, Smith GS, Pittman T, Weber TR. Early hypotension worsens neurological outcome in pediatric patients with moderately severe head trauma. J Pediatr Surg 1998;33(2):333-338.
78. Stocchetti N, Furlan A, Volta F. Hypoxemia and arterial hypotension at the accident scene in head injury. J Trauma 1996;40(5):764-767.
79. U.S. National Institutes of Health. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury: NIH Consensus Statement 1998. Available at http://consensus.nih.gov/cons/109/109_intro.htm. [01 de Junho de 2011].
80. Gentleman D. Causes and effects of systemic complications among severely head injured patients transferred to a neurosurgical unit. Int Surg 1992;77(4):297-302.
81. Winchell RJ, Hoyt DB. Endotracheal intubation in the field improves survival in patients with severe head injury: Trauma Research and Education Foundation of San Diego. Arch Surg 1997;132(6):592-597.
82. Bullock RM, Chesnut RM, Clifton GL, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK, et al. Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation. Eur J Emerg Med. 1996;3:109-127.
83. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT head rule for patients with minor head injury. Lancet 2001;357(9266):1391-1396.
84. Masters SJ, McClean PM, Arcarese JS, Brown RF, Campbell JA, Freed HA, et al. Skull x-ray examinations after head trauma. Recommendations by a multidisciplinary panel and validation study. N Engl J Med 1987;316(2):84-91.
85. Greenberg M, Abel M, Agazzi S, Ahmadian A, Andaluz N, Downes A, et al. Handbook of Neurosurgery Thieme. Seventh Edition 2010;860-861.
86. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 2007;24(suppl 1):S1-S106.
87. Whyte J, Katz D, Long D, DiPasquale MC, Polansky M, Kalmar K, et al. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: a multicenter study. Arch Phys Med Rehabil 2005;86(3):453-462.
88. Willis C, Lybrand S, Bellamy N. Excitatory amino acid inhibitors for traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD003986.
89. Forsyth RJ, Jayamoni B, Paine TC. Monoaminergic agonists for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD003984.
90. Lombardi F, Taricco M, De Tanti A, Telaro E, Liberati A. Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD001427.
91. Gordon WA, Zafonte R, Cicerone K, Cantor J, Brown M, Lombard L, et al. Traumatic brain injury rehabilitation: state of the science. Am J Phys Med Rehabil 2006;85(4):343-382.
92. Mysiw WJ, Bogner JA, Corrigan JD, Fugate LP, Clinchot DM, Kadyan V. The impact of acute care medications on rehabilitation outcome after traumatic brain injury. Brain Inj 2006;20(9):905-911.
93. Baguley IJ, Heriseanu RE, Nott MT, Chapman J, Sandanam J. Dysautonomia after severe traumatic brain injury: evidence of persisting overresponsiveness to afferent stimuli. Am J Phys Med Rehabil 2009;88(8):615-622.
94. Lombard LA, Zafonte RD. Agitation after traumatic brain injury: considerations and treatment options. Am J Phys Med Rehabil 2005;84(10):797-812.
95. Nott MT, Chapparo C, Baguley IJ. Agitation following traumatic brain injury: an Australian sample. Brain Inj 2006;20(11):1175-1182.
96. Ouellet MC, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors. J Head Trauma Rehabil 2006;21(3):199-212.
97. Orff HJ, Ayalon L, Drummond SP. Traumatic brain injury and sleep disturbance: a review of current research. J Head Trauma Rehabil 2009;24(3):155-165.
98. Rao V, Spiro J, Vaishnavi S, Rastogi P, Mielke M, Noll K, et al. Prevalence and types of sleep disturbances acutely after traumatic brain injury. Brain Inj 2008;22(5):381-386.
99. Clinchot DM, Bogner J, Mysiw WJ, Fugate L, Corrigan J. Defining sleep

- disturbance after brain injury. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77(4):291-295.
100. Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 2):4-9.
 101. Chang BS, Lowenstein DH; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60(1):10-16.
 102. Vergouwen MD, Roos YB, Kamphuisen PW. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with acute stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2008;14(2):149-155.
 103. Page RB, Spott MA, Krishnamurthy S, Taleghani C, Chinchilli VM. Head injury and pulmonary embolism: a retrospective report based on the Pennsylvania trauma outcomes study. *Neurosurgery* 2004;54(1):143-148.
 104. Denson K, Morgan D, Cunningham R, Nigliazzo A, Brackett D, Lane M, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. *Am J Surg* 2007;193(3):380-383.
 105. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. V. Deep vein thrombosis prophylaxis. *J Neurotrauma* 2007;24(Suppl 1):S32-S36.
 106. Mackay LE, Morgan AS, Bernstein BA. Factors affecting oral feeding with severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1999;14(5):435-447.
 107. Tang ME, Lobel DA. Severe traumatic brain injury: maximizing outcomes. *Mt Sinai J Med* 2009;76(2):119-128.
 108. Yanagawa T, Bunn F, Roberts I, Wentz R, Pierro A. Nutritional support for head-injured patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001530.
 109. Cook AM, Peppard A, Magnuson B. Nutrition considerations in traumatic brain injury. *Nutr Clin Pract* 2008;23(6):608-620.
 110. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Nutrition. *J Neurotrauma* 2000;17(6-7):539-547.
 111. Terre R, Mearin F. Evolution of tracheal aspiration in severe traumatic brain injury-related oropharyngeal dysphagia: 1-year longitudinal follow-up study. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21(4):361-369.
 112. Guyot LL, Michael DB. Post-traumatic hydrocephalus. *Neurol Res* 2000;22(1):25-28.
 113. Mazzini L, Campini R, Angelino E, Rognone F, Pastore I, Oliveri G. Posttraumatic hydrocephalus: a clinical, neuroradiologic, and neuropsychologic assessment of long-term outcome. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(11):1637-1641.
 114. Seel RT, Kreutzer JS, Rosenthal M, Hammond FM, Corrigan JD, Black K. Depression after traumatic brain injury: a National Institute on Disability and Rehabilitation Research Model Systems multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(2):177-184.
 115. Fedoroff JP, Starkstein SE, Forrester AW, Geisler FH, Jorge RE, Arndt SV, et al. Depression in patients with acute traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 1992;149(7):918-923.
 116. Silver JM, Mcallister TW, Arciniegas DB. Depression and cognitive complaints following mild traumatic brain injury. *Am J Psychiatry* 2009;166(6):653-661.
 117. Safaz I, Alaca R, Yasar E, Tok F, Yilmaz B. Medical complications, physical function and communication skills in patients with traumatic brain injury: a single centre 5-year experience. *Brain Inj* 2008;22(10):733-739.
 118. Van Kuijk AA, Geurts AC, Van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40(7):313-326.
 119. Cullen N, Bayley M, Bayona N, Hilditch M, Aubut J; Erabi Group. Management of heterotopic ossification and venous thromboembolism following acquired brain injury. *Brain Inj* 2007;21(2):215-230.
 120. Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Haniff YM. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord* 2001;39(7):370-374.
 121. Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Levi A. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (rofecoxib). *Spinal Cord* 2004;42(12):707-710.
 122. Dobscha SK, Clark ME, Morasco BJ, Freeman M, Campbell R, Helfand M. Systematic review of the literature on pain in patients with polytrauma including traumatic brain injury. *Pain Med* 2009;10(7):1200-1217.
 123. Solomon S. Posttraumatic headache. *Med Clin North Am* 2001;85(4):987-996, vii-viii.
 124. Gottesman RF, Komotar R, Hillis AE. Neurologic aspects of traumatic brain injury. *Int Rev Psychiatry* 2003;15(4):302-309.
 125. Gray P. Pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(17):3035-3041.
 126. Zhuo M, Wu G, Wu LJ. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Mol Brain* 2011;4:31.
 127. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD006044.
 128. McCabe CS, Cohen H, Hall J, Lewis J, Rodham K, Harris N. Somatosensory conflicts in complex regional pain syndrome type 1 and fibromyalgia syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11(6):461-465.
 129. Schneider M, Schneider HJ, Stalla GK. Anterior Pituitary Hormone Abnormalities following Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2005;22(9):937-946.
 130. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60(5):584-591.
 131. Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, et al. Anterior Pituitary Dysfunction in Survivors of Traumatic Brain Injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4929-4936.
 132. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2006;154(2):259-265.
 133. Powner DJ, Boccacandro C, Alp MS, Vollmer DG. Endocrine failure after traumatic brain injury in adults. *Neurocrit Care* 2006;5(1):61-70.
 134. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, León-Carrión J, Casanueva FF, Dominguez-Morales MR, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Injury* 2005;19(9):711-724.
 135. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior Pituitary Dysfunction after Traumatic Brain Injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):5987-5992.