

## **ARTIGO COMENTADO – COMITÊ DE NEUROITENSIVISMO DA AMIB**

*Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): a double-blind randomised controlled trial.*

*Nichol A, French C, Little L, Haddad S, Presneill J, Arabi Y, Bailey M, Cooper DJ, Duranteau J, Huet O, Mak A, McArthur C, Pettilä V, Skrifvars M, Vallance S, Varma D, Wills J, Bellomo R; EPO-TBI Investigators; ANZICS Clinical Trials Group.*

*Lancet. 2015 Dec 19;386(10012):2499-506. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00386-4.*

O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é um grupo heterogêneo de lesões cerebrais que variam em causa, gravidade, patogênese e desfecho clínico. Apenas nos Estados Unidos, aproximadamente 2 milhões de pessoas apresentam TCE anualmente, contribuindo para 1/3 das mortes relacionadas ao trauma. O TCE é causado pela aplicação de uma força mecânica ao crânio, o que inicia uma série de eventos cerebrais que dependem, em parte, da natureza e da localização da lesão. Um grande desafio no tratamento de pacientes com TCE são os diversos mecanismos patogênicos que são desencadeados após a lesão. Por exemplo, o TCE frequentemente promove a ruptura da barreira hemato-encefálica (BHE) e da integridade da unidade neurovascular, o que pode resultar em lesão vascular, edema, hemorragia e hipóxia cerebral. Outros mecanismos patológicos incluem morte celular, arrancamento das fibras axonais, e rupturas na junção entre a substância branca e cinzenta, originadas das forças rotacionais que causam lesões de cisalhamento. Todos esses mecanismos patológicos primários são acompanhados de cascatas celulares e moleculares que levam a inflamação e morte celular adicional.

A eritropoietina (Epo) é uma citocina originalmente reconhecida pelo seu papel na eritropoiese. A Epo parece ter um papel neuroprotetor através de vários mecanismos. Agudamente, os efeitos da Epo são anti-apoptóticos, anti-

inflamatórios, neurotrópicos e anti-oxidantes. Efeitos a longo prazo incluem o estímulo a recuperação neuronal, através da angiogênese, neurogênese e oligodendrogênese. A Epo também aumenta a eritropoiese, o que estimula a utilização do ferro. Esse mecanismo tem o papel de diminuir a circulação do ferro livre, que pode gerar radicais livres circulantes potencialmente tóxicos.

Por conta de seu papel potencialmente neuroprotetor, e baseado em estudos experimentais animadores, Nichol et cols. se propuseram a avaliar o efeito da eritropoietina no desfecho funcional de pacientes com TCE moderado a grave 6 meses após o trauma. O estudo foi realizado em 29 hospitais universitários em 7 países e randomizou pacientes de 2010 a 2014, tendo completado o follow-up em 2015.

Foi um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo cego (ou únicos membros da equipe que não eram cegos eram os farmacêuticos e as enfermeiras de pesquisa), estratificado por centro e por gravidade da lesão. A EPO foi administrada na dose de 40.000 UI SC por dose em três doses, sendo a primeira nas 24 horas iniciais. A análise foi por intenção de tratar modificada. O desfecho era GOS-E dicotomizado (1-4- desfecho desfavorável) x (5-8-desfecho favorável) em 6 meses após o evento.

Foram randomizados 606 pacientes – 308 para receber EPO, 298 para placebo. O follow-up foi completado em 596 pacientes. Não houve diferença no desfecho funcional ou na mortalidade entre os dois grupos 6 meses após o evento. Também não houve diferença na incidência de TVP proximal.

O estudo foi bastante bem desenhado e teve o follow-up adequado. Os pesquisadores se concentraram em desfechos clínicos relevantes, e sua natureza multicêntrica e multinacional aumenta a validação externa. Entretanto, o cálculo da amostra presumia uma redução muito grande do desfecho funcional desfavorável (24% de redução do RRR), o que presumivelmente, reduziu a capacidade de se captar impactos positivos mas de menor monta, se houver.

