

Fernando Godinho Zampieri^{1,2}, Lucas Petri Damiani¹, Rodrigo Santos Biondi³, Flávio Geraldo Rezende Freitas⁴, Viviane Cordeiro Veiga^{2,5}, Rodrigo Cruvinel Figueiredo⁶, Ary Serpa-Neto⁷, Ailton Leonardo de Oliveira Manoel⁸, Tamiiris Abait Miranda¹, Thiago Domingos Corrêa⁷, Luciano César Pontes de Azevedo^{2,9}, Nilton Brandão da Silva¹⁰, Flavia Ribeiro Machado^{2,4}, Alexandre Biasi Cavalcanti^{1,2} e BRICNet

1. Instituto de Pesquisa, HCor-Hospital do Coração - São Paulo (SP), Brasil.
2. Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet) - São Paulo (SP), Brasil.
3. Instituto de Cardiologia do Distrito Federal - Brasília (DF), Brasil.
4. Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
5. BP-A Beneficência Portuguesa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
6. Hospital Maternidade São José, Centro Universitário do Espírito Santo - Colatina (ES), Brasil.
7. Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.
8. Hospital Paulistano - São Paulo (SP), Brasil.
9. Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
10. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Ciências Médicas - Porto Alegre (RS), Brasil.

Conflitos de interesse: Fernando Godinho Zampieri recebeu subsídios da Bactiguard (Suécia) e da Ionis Pharmaceuticals (Estados Unidos), não relacionados ao tema deste estudo. Fernando Godinho Zampieri recebeu honorários de consultoria da Bactiguard. Luciano César Pontes de Azevedo recebeu honorários de palestras da Baxter®. Demais autores não possuem conflito.

Submetido em 24 de julho de 2022
Aceito em 18 de outubro de 2022

Autor correspondente:

Fernando Godinho Zampieri
Instituto de Pesquisa, HCor-Hospital do Coração
Rua Abílio Soares, 250
CEP: 04005-000 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: fzampieri@hcor.com.br

Editor responsável: Pedro Póvoa

DOI: 10.5935/0103-507X.20220261-pt

Efeitos da solução balanceada em desfechos de curto prazo em pacientes com traumatismo cranioencefálico: uma análise secundária do ensaio clínico randomizado BaSICS

RESUMO

Objetivo: Descrever os efeitos do uso de soluções balanceadas nos desfechos de curto prazo de pacientes com traumatismo cranioencefálico incluídos no estudo BaSICS.

Métodos: Os pacientes foram randomizados para receber solução salina 0,9% ou solução balanceada durante a internação em unidade de terapia intensiva. O desfecho primário foi mortalidade em 90 dias, já os desfechos secundários foram dias de vida e sem internação em unidade de terapia intensiva aos 28 dias. O desfecho primário foi avaliado por regressão logística bayesiana. O desfecho secundário foi avaliado usando regressão beta-binomial inflada de zeros bayesiana.

Resultados: Incluímos 483 pacientes (236 no braço de solução salina 0,9% e 247 no braço de solução balanceada). Foram incluídos 338 pacientes (70%) com pontuação na escala de coma de

Glasgow ≤ 12 . A probabilidade geral de que soluções balanceadas estivessem associadas a maior mortalidade em 90 dias foi de 0,98 (RC de 1,48; IC95% 1,04 - 2,09). Esse aumento de mortalidade foi particularmente perceptível em pacientes com pontuação na escala de coma de Glasgow abaixo de 6 no momento da inclusão (probabilidade de dano de 0,99). Soluções balanceadas foram associadas a -1,64 dia de vida e sem internação em unidade de terapia intensiva aos 28 dias (IC95% -3,32 - 0,00) com probabilidade de dano de 0,97.

Conclusão: Houve alta probabilidade de que soluções balanceadas estivessem associadas a alta mortalidade em 90 dias, menos dias de vida e sem internação em unidade de terapia intensiva aos 28 dias.

Descritores: Soluções balanceadas; Solução salina; Traumatismo cranioencefálico; Mortalidade hospitalar; Mortalidade; Cuidados críticos

ClinicalTrials.gov: NCT02875873

INTRODUÇÃO

Soluções balanceadas têm sido sugeridas como benéficas para pacientes críticos, embora seu papel exato não esteja claro.⁽¹⁾ Entre os quatro maiores ensaios clínicos conduzidos a respeito de soluções balanceadas em uma população mista de pacientes críticos,⁽²⁻⁵⁾ apenas um atendeu aos critérios predefinidos de “significância estatística” ($p < 0,05$) para um desfecho composto de mortalidade, necessidade de terapia de substituição renal (TSR) ou duplicação da creatinina, com os demais ensaios clínicos produzindo resultados neutros.⁽³⁾

Pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) formam uma população especial, com algumas particularidades no manejo de fluidos. Sugeriu-se que soluções balanceadas poderiam exercer efeitos deletérios nessa população, o que estaria relacionado à osmolaridade do líquido infundido.^(6,7) No BaSICS (*Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study*), os pacientes foram



randomizados para receber solução salina 0,9% ou Plasma-Lyte 148 (uma solução isotônica com menor teor de cloreto) para manutenção, diluição e desafios de fluidos durante a permanência na unidade de terapia intensiva (UTI).⁽⁴⁾ Embora o BaSICS tenha relatado resultados neutros, esse estudo sugeriu um possível dano de soluções balanceadas no subgrupo pré-especificado de pacientes com TCE, apesar do uso de um fluido isotônico no grupo de intervenção.⁽⁴⁾

Nosso objetivo é avaliar em detalhes o subgrupo de pacientes com TCE no BaSICS, descrevendo o efeito de soluções balanceadas nessa população sobre mortalidade (nosso desfecho primário), dias de vida e sem internação em UTI e disfunções orgânicas. Nossa hipótese é a de que soluções balanceadas seriam prejudiciais nesse subgrupo, com interação entre o estado neurológico no início do estudo e a intervenção, conforme avaliado pelo componente neurológico do escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).⁽⁶⁾

MÉTODOS

Delineamento do estudo e pacientes

Uma análise secundária do ensaio clínico BaSICS, com base em um subgrupo pré-especificado. Todos os pacientes com informações completas sobre o desfecho primário e com diagnóstico registrado de TCE ao início do estudo no formulário de relato de caso foram incluídos na análise.

Procedimentos

Detalhes sobre os critérios de inclusão e exclusão no ensaio clínico BaSICS podem ser encontrados na publicação principal⁽⁴⁾ e no protocolo.⁽⁸⁾ Resumidamente, os pacientes que precisaram de pelo menos um desafio com fluidos com fatores de risco para lesão renal aguda e sem plano de alta nas 24 horas seguintes foram considerados para inclusão no ensaio clínico. O estudo avaliou os efeitos do tipo de fluido e duas taxas de infusão diferentes para bólus de fluido. Essa análise secundária considera apenas a análise do tipo de fluido.

Parâmetros

Devido ao seu delineamento pragmático, as informações sobre TCE foram coletadas como uma pergunta sim/não, sem mais dados sobre o mecanismo ou a apresentação do trauma. Coletamos informações sobre o desfecho primário (sobrevida em 90 dias), bem como sobre o uso de fluidos e disfunções orgânicas (conforme medido pelo escore SOFA) em dias específicos.⁽⁹⁾ O componente neurológico do escore SOFA foi estimado com base em um exame físico para pacientes não sedados ou o último valor conhecido da escala

de coma de Glasgow (ECG) para pacientes sedados (valores de SOFA neurológico de zero a quatro são equivalentes a ECG de 15, 13 - 14, 10 - 12, 6 - 9 e < 6, respectivamente).⁽⁹⁾

Desfechos

O desfecho primário foi mortalidade em 90 dias. O desfecho secundário principal foi dias de vida e sem internação em UTI aos 28 dias. Os desfechos exploratórios incluíram a necessidade de TSR aos 90 dias e disfunções orgânicas (disfunções neurológicas, cardiovasculares e renais — todas medidas usando o escore SOFA) no Dia 3 após a inclusão no estudo.

Análise estatística

O desfecho primário foi avaliado usando um modelo de regressão logística hierárquica bayesiana com intervenção como preditor e centro responsável pela inclusão no estudo como efeito aleatório. Alternativamente, o modelo foi ajustado para o escore SOFA neurológico ao início do estudo (como fator, de zero a quatro), a intervenção e sua interação como preditores, com o centro responsável pela inclusão também sendo considerado um efeito aleatório. A sintaxe completa do modelo é fornecida no apêndice 1S (Material suplementar). Um *prior* normal neutro centrado em uma razão de chance (RC) de 1 ($\log[RC] = 0$) e com desvio-padrão de 0,355 foi aplicado para todos os preditores fixos na análise. Esse *prior* tem 0,95 de sua massa de probabilidade para RC entre 0,5 e 2 (neutro, *prior* de força moderada).⁽¹⁰⁾ Os resultados são expressos em termos de RC ou, para o modelo alternativo, como RC de efeitos condicionais para a intervenção no escore SOFA neurológico. Fornecemos a distribuição posterior para a RC (em escala logarítmica), os intervalos de credibilidade de 95% (ICr95%) e a probabilidade de direção (ou seja, a probabilidade de $RC > 1,0$). O teste de equivalência foi feito definindo-se arbitrariamente uma margem de equivalência igual à RC entre 1,1 e 1/1,1.⁽¹⁰⁾

Os dias de vida e sem internação na UTI foram padronizados seguindo um modelo beta-binomial inflado de zeros. Realizamos uma análise não ajustada e uma análise ajustada. A análise ajustada foi ajustada para SOFA neurológico ao início do estudo, intervenção e sua interação como preditores. Pacientes que faleceram até os 28 dias receberam valor de zero. Obtivemos a diferença de dias de vida e sem internação em UTI por meio da amostragem da distribuição de probabilidade esperada de dias de vida e sem internação em UTI do modelo e resumindo essa diferença como mediana e ICr95%; a probabilidade de a intervenção estar associada a menos dias de vida e sem internação em UTI e a probabilidade de que a diferença esteja dentro da margem de um dia (margem de equivalência). A sintaxe do

código para o desfecho secundário também é mostrada no apêndice 1S (Material suplementar).

A necessidade de TSR foi avaliada por meio de um modelo logístico bayesiano ajustado para intervenção, SOFA total e sua interação com *priors* neutros, com resultados apresentados como RC mediana, ICr95%, probabilidade de direção e probabilidade de equivalência. Outros desfechos exploratórios foram modelados usando modelo bayesiano ordinal cumulativo para componentes neurológicos, cardiovasculares e renais do escore SOFA. Os modelos foram ajustados para o respectivo valor do componente SOFA ao início do estudo, intervenção e interação desses elementos. O desfecho foi codificado de modo a considerar os cinco níveis de cada componente do escore SOFA, além de atribuir altas precoces até o Dia 3 e mortalidade precoce para pacientes que morreram até o

Dia 3. Os resultados são apresentados como RC e ICr95% para um valor pior na escala sob um modelo logito cumulativo. Aplicamos a mesma margem de equivalência do desfecho primário.

Todas as análises foram realizadas com o software R versão 4.2.0⁽¹¹⁾ usando *brms*⁽¹²⁾ e *tidybayes*⁽¹³⁾ com *ggplot2* para visualização.⁽¹⁴⁾

RESULTADOS

Dos 10.520 pacientes, 10.490 tinham informações completas sobre o motivo da internação; destes, 483 tinham diagnóstico de TCE na hospitalização e foram incluídos (236 no braço de solução salina 0,9% e 247 no braço de solução balanceada). As características dos pacientes e os desfechos não ajustados são mostrados na tabela 1. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, com idade média de 44 anos.

Tabela 1 - Características basais e desfechos dos pacientes incluídos de acordo com o grupo de tratamento

	Solução salina 0,9% n = 236	Solução balanceada n = 247
Característica		
Idade	43 [28 - 61]	45 [30 - 63]
Sexo masculino	183 (78)	203 (82)
APACHE II	15 [10 - 20]	15 [11 - 20]
SOFA	7,0 [4,0 - 9,0]	7,0 [5,0 - 10,0]
SOFA neurológico		
0 (ECG 15)	40 (17)	33 (13)
1 (ECG 13 - 14)	40 (17)	32 (13)
2 (ECG 10 - 12)	27 (11)	30 (12)
3 (ECG 6 - 9)	47 (20)	84 (34)
4 (ECG < 6)	82 (35)	68 (28)
SOFA cardiovascular		
0 (sem hipotensão)	87 (37)	94 (38)
1 (PAM < 70mmHg)	34 (14)	28 (11)
2 (dopamina < 5mcg/kg/minuto) ou dobutamina)	0 (0)	2 (0,8)
3 (noradrenalina ≤ 0,1mcg/kg/minuto)	30 (13)	39 (16)
4 (noradrenalina > 0,1mcg/kg/minuto)	85 (36)	84 (34)
Hipotensão ou uso de vasopressor na inclusão	133 (56)	148 (60)
Ventilação mecânica na inclusão	158 (67)	173 (70)
Desfechos		
Mortalidade na UTI	33 (14)	52 (21)
Mortalidade hospitalar	42 (18)	73 (30)
Mortalidade em 90 dias	49 (21)	76 (31)
Necessidade de TSR	18 (7,6)	22 (8,9)
Tempo de internação na UTI (dias)	9 [4 - 18]	10 [6 - 18]
Dias de vida e sem internação na UTI aos 28 dias	16 [4 - 23]	13 [0 - 21]
Tempo de internação hospitalar (dias)	19 [9 - 37]	18 [10 - 32]

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; ECG - escala de coma de Glasgow; PAM - pressão arterial média; UTI - unidade de terapia intensiva; TSR - terapia de substituição renal. Resultados expressos como mediana [intervalo interquartil] ou n (%).

Foram incluídos 338 pacientes (70%) com pontuação na ECG ≤ 12 (conforme definido por um escore SOFA neurológico ≥ 2). A mortalidade geral aos 90 dias foi de 26% (21% no grupo de solução salina 0,9% e 31% no grupo de solução balanceada). Os pacientes receberam uma média de 2.430mL de fluido de estudo (intervalo interquartil – IIQ - de 1.250 - 4.500mL) durante os primeiros 3 dias após a inclusão (2.381mL [IIQ 1.191 - 4.000] no grupo de solução

salina 0,9% e 2.487mL [IIQ 1.404 - 4.976] no grupo de soluções balanceadas). O uso de fluido durante os primeiros 3 dias é mostrado na figura 1A, e os níveis de cloreto sérico para pacientes que tiveram seu nível de cloreto medido são mostrados na figura 1B. Um gráfico de Kaplan-Meier para sobrevivência estratificada de acordo com o braço de randomização é mostrado na figura 2A, e o *status* do paciente ao longo do tempo até 90 dias é mostrado na figura 2B.

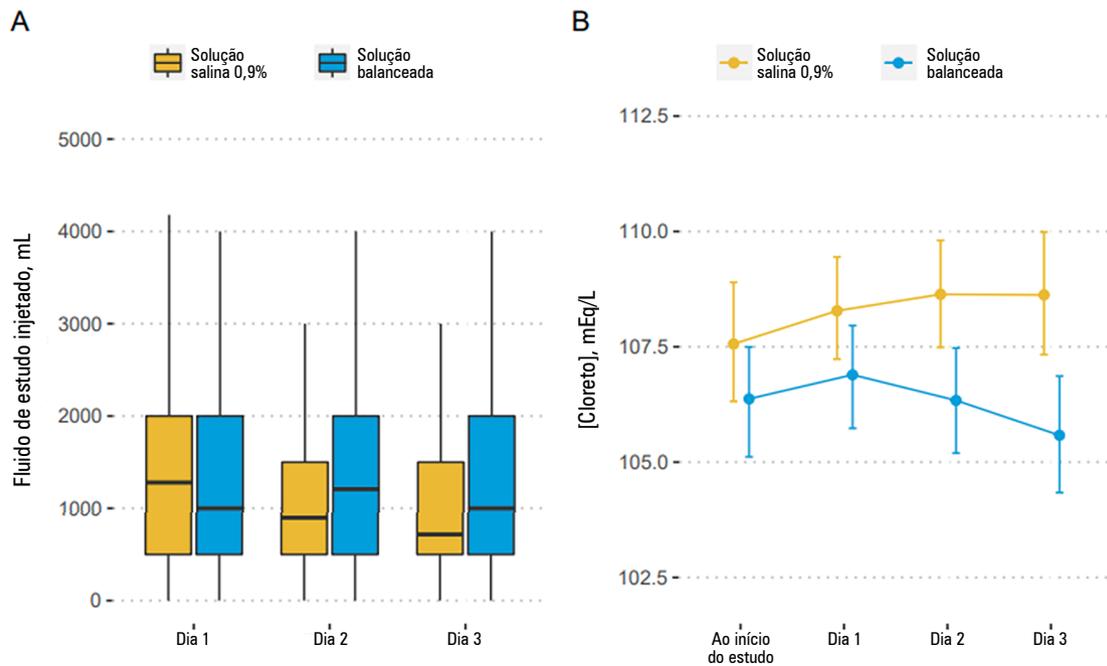


Figura 1 - (A) Uso de fluidos durante os 3 primeiros dias do estudo; (B) valores de cloreto para pacientes que tiveram cloreto medido no início e nos 3 dias seguintes, estratificados por grupo. As barras de erro representam intervalos de confiança de 95% obtidos pelo método *bootstrap* não paramétrico.

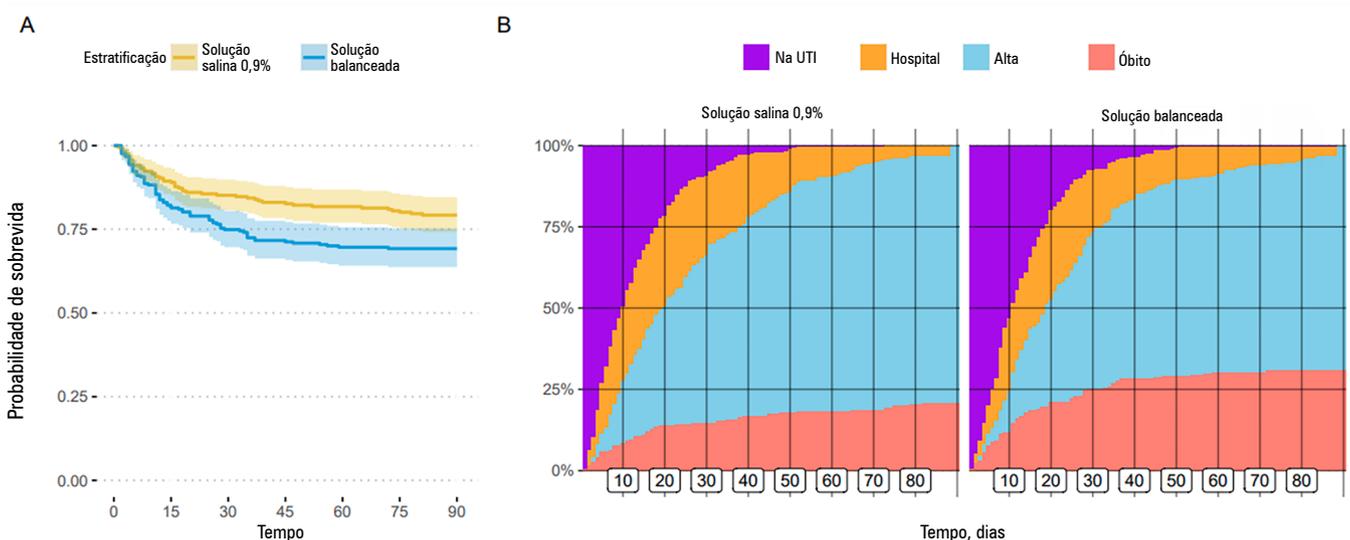


Figura 2 - (A) Curvas de sobrevivência dos pacientes incluídos, estratificadas de acordo com o braço de intervenção. (B) Situação do paciente ao longo do tempo até 90 dias (considera-se apenas a primeira internação na unidade de terapia intensiva); cada linha vertical representa intervalos de 10 dias.

UTI - unidade de terapia intensiva

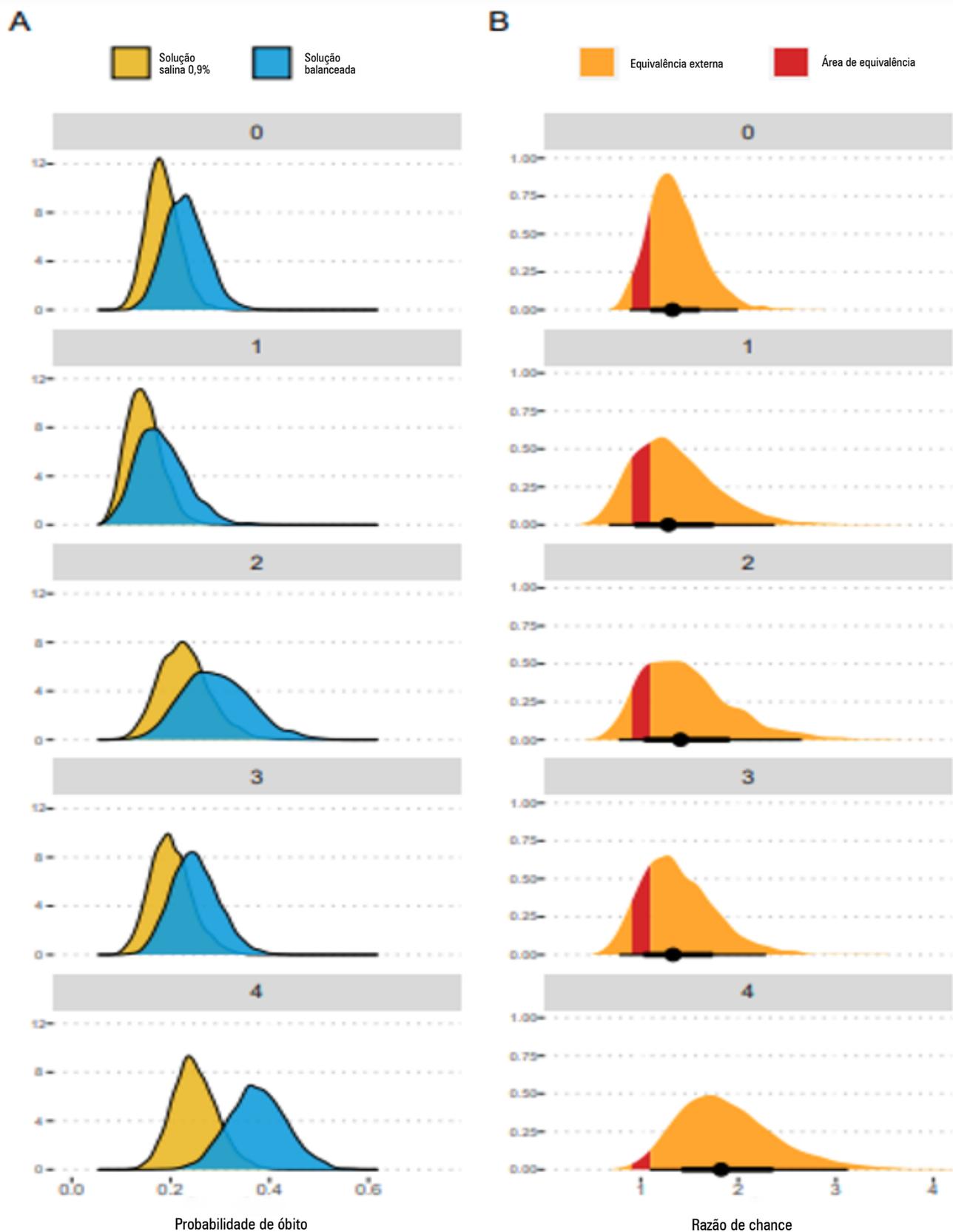


Figura 3 - (A) Mortalidade prevista posterior esperada de acordo com o componente do *Sequential Organ Failure Assessment* neurológico e a intervenção no início do estudo. **(B)** As respectivas razões de chance obtidas das probabilidades apresentadas no painel (A), com uma região de equivalência destacada.

Tabela 2 - Resumo dos tamanhos de efeito para desfechos primários e secundários

	Diferença absoluta Mediana (ICr95%)	Razão de chance Mediana (ICr95%)	Probabilidade de dano*	Probabilidade de equivalência†
Mortalidade em 90 dias - modelo não ajustado				
Todos os pacientes	0,07 (0,01 - 0,14)	1,48 (1,04 - 2,09)	0,98	0,05
Mortalidade em 90 dias - modelo ajustado				
SOFA neurológico 0 (ECG 15)	0,04 (-0,02 - 0,12)	1,32 (0,88 - 1,99)	0,92	0,14
SOFA neurológico 1 (ECG 13 - 14)	0,03 (-0,05 - 0,12)	1,28 (0,67 - 2,37)	0,77	0,16
SOFA neurológico 2 (ECG 10 - 12)	0,06 (-0,05 - 0,19)	1,40 (0,77 - 2,64)	0,86	0,15
SOFA neurológico 3 (ECG 6 - 9)	0,05 (-0,04 - 0,14)	1,33 (0,78 - 2,28)	0,85	0,16
SOFA neurológico 4 (ECG < 6)	0,12 (0,02 - 0,24)	1,82 (1,09 - 3,12)	0,99	0,02
Necessidade de TSR em 90 dias				
Todos os pacientes	0,01 (-0,02 - 0,05)	1,20 (0,70 - 2,09)	0,73	0,21
Dias de vida e sem internação na UTI - modelo não ajustado	-1,64 (-3,32 - 0,00)	-	0,97	0,23
Dias de vida e sem internação na UTI - modelo ajustado				
SOFA neurológico 0 (ECG 15)	-0,82 (-4,24 - 2,45)	-	0,69	0,40
SOFA neurológico 1 (ECG 13 - 14)	0,68 (-3,58 - 4,74)	-	0,37	0,33
SOFA neurológico 2 (ECG 10 - 12)	-1,20 (-5,54 - 3,70)	-	0,70	0,30
SOFA neurológico 3 (ECG 6 - 9)	-1,80 (-4,67 - 1,17)	-	0,89	0,27
SOFA neurológico 4 (ECG < 6)	-3,19 (-5,75 - -0,412)	-	0,99	0,06

ICr95% - intervalo de credibilidade de 95%; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; ECG - escala de coma de Glasgow; UTI - unidade de terapia intensiva. * Probabilidade de que a razão de chance seja > 1,0 para mortalidade (desfecho primário) ou que a intervenção esteja associada a menos dias de vida e sem internação em unidade de terapia intensiva (desfecho secundário); † probabilidade de que a razão de chance esteja entre 1/1,1 e 1,1 para mortalidade (desfecho primário) ou que o efeito da intervenção em dias de vida e sem internação em unidade de terapia intensiva (desfecho secundário) esteja dentro de uma margem de 1 dia.

Os resultados para o desfecho primário são mostrados na figura 1S (Material suplementar), na figura 3 e na tabela 2. A figura 1S (Material suplementar) mostra a distribuição de probabilidades posterior para a análise de mortalidade de 90 dias não ajustada. A figura 3A mostra as previsões posteriores esperadas para a mortalidade ajustada de 90 dias para os grupos de solução salina 0,9% e solução balanceada de acordo com o escore SOFA neurológico no momento da inclusão, e a figura 3B mostra a distribuição da RC para cada escore SOFA neurológico na inclusão. Os resumos numéricos dos tamanhos de efeito são mostrados na tabela 2. A probabilidade geral de que soluções balanceadas estivessem associadas à maior mortalidade em 90 dias na análise não ajustada foi de 0,982. Sob a análise ajustada, esse aumento de mortalidade foi particularmente perceptível em pacientes com escore SOFA neurológico de 4 (correspondente a uma pontuação na ECG < 6).

Os resultados para TSR foram inconclusivos (Tabela 2); a probabilidade de dano foi próxima de 0,73, e os intervalos de confiança foram amplos. Na análise não ajustada, as soluções balanceadas estiveram associadas a -1,64 dia de vida e sem internação em UTI (ICr95% -3,32 - 0,00), com probabilidade de dano de 0,97. Consistente com o desfecho primário, a probabilidade de dano foi maior para escores SOFA neurológicos mais altos no momento da inclusão no estudo, com pico acima de 0,99 para escores SOFA neurológicos de 4 (Tabela 2, Figura 2S - Material suplementar).

Outros desfechos exploratórios são mostrados na tabela 1S e nas figuras 3S e 4S (Material suplementar). A probabilidade de transição para um escore SOFA de componente neurológico mais alto ou morte foi alta para soluções balanceadas quando o SOFA neurológico ao início do estudo era 4. Não houve sinal claro de mais chances de transição para um valor de componente do escore SOFA mais alto ou morte para componentes cardiovasculares ou renais do escore SOFA.

DISCUSSÃO

Nesta análise *post hoc* secundária do ensaio clínico BaSICS, encontramos probabilidade acima de 0,95 de que ser incluído para receber soluções balanceadas esteve associado ao aumento da mortalidade de 90 dias em pacientes com TCE. A probabilidade de dano foi particularmente alta em pacientes com escores SOFA neurológicos mais altos no momento da inclusão, chegando a 0,99 em pacientes com escores SOFA neurológicos de quatro (ECG abaixo de seis pontos). Soluções balanceadas também podem diminuir o número de dias de vida e sem internação em UTI nessa população, com probabilidade muito alta de reduzir o número de dias de vida e sem internação em UTI em pelo menos 1 dia para pacientes com escores SOFA neurológicos altos ao início do estudo. Também descobrimos que soluções balanceadas podem estar associadas à progressão para o estado ordinal de SOFA neurológico ou morte em pacientes com SOFA neurológico mais alto ao início

do estudo, enquanto os resultados foram inconclusivos para SOFA cardiovascular e renal. Os resultados para a necessidade de TSR também foram inconclusivos, e não pudemos confirmar os efeitos importantes da solução balanceada nesse desfecho em pacientes com TCE.

Nossos achados devem ser interpretados no contexto de uma análise exploratória secundária de um grande estudo, considerando que nossa amostra é limitada e os resultados sofrem de imprecisão. No entanto, nossos resultados estão alinhados com as tendências observadas no ensaio clínico SMART, em que as estimativas pontuais favoreceram a solução salina 0,9% em vez de soluções balanceadas em pacientes com TCE,⁽³⁾ e em outras condições neurológicas, como hemorragia subaracnóidea.⁽¹⁵⁾ Nossos resultados também estão alinhados com o principal relatório de subgrupo do ensaio clínico BaSICS. Devido ao uso de *priors* neutros e diferentes especificações de modelo, o resultado desta análise é mais conservador do que o relatório bruto no subgrupo de TCE no ensaio clínico principal. Estendemos ainda mais a análise do subgrupo original do estudo, aplicando uma metodologia diferente (modelo bayesiano) e considerando fatores importantes sabidamente relacionados ao desfecho em pacientes com TCE, incluindo idade⁽¹⁶⁾ e um substituto da ECG; nossos resultados sugerem não apenas um impacto na mortalidade em 90 dias, mas também uma associação imediata entre o uso da solução balanceada e a mortalidade, o que pode ser visto nas análises das curvas de sobrevivência (Figura 2) e dos dias de vida e sem internação em UTI. Também fornecemos evidências de que o possível dano das soluções balanceadas é mais pronunciado em pacientes mais graves (sugerindo um gradiente de efeito, o que aumenta a probabilidade de associação), ou seja, aqueles randomizados com menor valor de ECG; isso pode estar relacionado ao aumento do dano em pacientes com TCE mais grave (que apresentam maior risco de complicações e maior pressão intracraniana), ou ser consequência do maior número de eventos nesse grupo (o que aumenta a precisão das estimativas). Deve-se ressaltar, no entanto, que, para todos os subgrupos de SOFA neurológico, a distribuição de probabilidade esperada de mortalidade foi um pouco maior no grupo de solução balanceada. É importante destacar que, apesar de um gradiente de cloreto entre os grupos com valores mais baixos em soluções balanceadas, encontramos maior mortalidade em pacientes com TCE e resultados neutros e inconclusivos para TSR, o que pode ser um desfecho importante para ensaios clínicos que avaliam o tipo de fluido em pacientes críticos.

Preocupações sobre a segurança de soluções balanceadas em pacientes com TCE eram tão urgentes que o PLUS,⁽⁵⁾ outro grande ensaio clínico randomizado e controlado

individualmente, que avaliou os possíveis efeitos de soluções balanceadas, excluiu pacientes com TCE desde o início. As razões para o possível dano de soluções balanceadas em pacientes com TCE são incertas. O Plasma-Lyte 148®, uma solução isotônica, foi usado no BaSICS, o que pode evitar parcialmente problemas de soluções de baixa tonicidade no aumento da pressão intracraniana.⁽¹⁷⁾ Os efeitos do ânion tampão de soluções balanceadas em TCE, no entanto, ainda não estão claros. O Plasma-Lyte 148 usa acetato como tampão primário, que tem efeitos amplamente desconhecidos na circulação cerebral em níveis isotônicos.⁽¹⁷⁾ O acetato pode exercer importantes funções cardiovasculares, incluindo vasodilatação;⁽¹⁸⁾ no ensaio clínico principal do BaSICS, a solução balanceada foi associada a mais valores de SOFA cardiovascular acima de dois no terceiro dia após a inclusão no estudo, o que pode estar relacionado a efeitos tampão na circulação.⁽⁴⁾ Finalmente, diferenças na concentração de sódio, outro importante determinante da pressão oncótica plasmática, são diferentes entre o Plasma-Lyte 148 e a solução salina 0,9%, o que pode explicar parte dos resultados. Na falta de dados mecanicistas verdadeiros, isso permanece apenas como especulação.

Ensaio clínico devem ser realizados para avaliar possível benefício e não para excluir danos, exceto em cenários em que haja dúvidas sobre uma intervenção, que pode apresentar heterogeneidade significativa do efeito do tratamento. Por exemplo, se os resultados de qualquer um dos grandes estudos sobre soluções balanceadas sugeriram claramente um benefício geral de desfechos relevantes centrados no paciente (mortalidade, duração da internação, entre outros), mas tiveram achados duvidosos em TCE, seria razoável confirmar ou refutar esse achado em um ensaio clínico específico. No entanto, o benefício de soluções balanceadas, se houver, parece ser pequeno,⁽¹⁾ relacionado ao uso de fluidos antes da inclusão no estudo,⁽¹⁹⁾ e incerto para desfechos a longo prazo.⁽¹⁾ Em relação aos pacientes com TCE, diante de um forte sinal de dano para esse tipo de fluido nessa população, os médicos podem optar por evitar soluções balanceadas. Uma metanálise de pacientes individuais dos grandes ensaios clínicos de soluções balanceadas pode esclarecer as tendências observadas nesta análise.⁽²⁰⁾

Este artigo tem várias limitações. Trata-se de uma análise *post hoc* de um ensaio clínico randomizado; portanto, embora o subgrupo tenha sido pré-especificado na análise principal, ele deve ser visto como exploratório. Não tínhamos dados sobre os mecanismos de trauma ou tipo de lesão cerebral de cada paciente; é concebível que os efeitos possam variar de acordo com o tipo de lesão neurológica (por exemplo, hematoma extradural em comparação com edema cerebral difuso). Também não

há informações sobre como os pacientes foram tratados, incluindo o uso de sedação e monitoramento da pressão intracraniana; portanto, somos incapazes de fornecer uma hipótese mecanicista para nossos achados. Além disso, faltam informações sobre os níveis de sódio, os quais também são um dos principais determinantes da pressão oncótica. Finalmente, a mortalidade não é o único desfecho importante para os pacientes com TCE, e não dispúnhamos de dados sobre os desfechos neurológicos de longo prazo.⁽²¹⁾

CONCLUSÃO

É alta a probabilidade de que soluções balanceadas possam estar associadas ao aumento da mortalidade em pacientes críticos com traumatismo craniocéfálico. Essa associação é mais pronunciada em pacientes com alto comprometimento neurológico no momento da inclusão no estudo. Dados os benefícios pouco claros das soluções balanceadas em pacientes críticos, é razoável evitar soluções balanceadas nesse subgrupo específico.

AGRADECIMENTOS

Financiamento: O ensaio clínico BaSICS foi financiado pelo Ministério da Saúde através do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS). Os fluidos e a logística para o estudo foram fornecidos pela Baxter Hospitalar, que não esteve envolvida no estudo.

REFERÊNCIAS

- Hammond NE, Zampieri FG, Di Tanna GL, Garside T, Adigbli D, Cavalcanti AB, et al. balanced crystalloids versus saline in critically ill adults - a systematic review with meta-analysis. *NEJM Evid.* 2022;1(2):10.1056/EVIDoa2100010.
- Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Mehrtens J, Myburgh J, Psirides A, Reddy S, Bellomo R; SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(16):1701-10.
- Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, Stollings JL, Kumar AB, Hughes CG, Hernandez A, Guillaumondegui OD, May AK, Weavind L, Casey JD, Siew ED, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):829-39.
- Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FG, Veiga VC, Figueiredo RC, Lovato WJ, Amêndola CP, Serpa-Neto A, Paranhos JL, Guedes MA, Lúcio EA, Oliveira-Júnior LC, Lisboa TC, Lacerda FH, Maia IS, Grion CMC, Assunção MS, Manoel AL, Silva-Junior JM, Duarte P, Soares RM, Miranda TA, de Lima LM, Gurgel RM, Paisani DM, Corrêa TD, Azevedo LC, Kellum JA, Damiani LP, Brandão da Silva N, Cavalcanti AB; BaSICS investigators and the BRICNet members. Effect of intravenous fluid treatment with a balanced solution vs 0.9% saline solution on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;326(9):1-12.
- Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, Delaney A, Gallagher M, Gattas D, Li Q, Mackle D, Mysore J, Saxena M, Taylor C, Young P, Myburgh J; PLUS Study Investigators; Australian New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2022;386(9):815-26.
- Rowell SE, Fair KA, Barbosa RR, Watters JM, Bulger EM, Holcomb JB, et al. The impact of pre-hospital administration of lactated ringer's solution versus normal saline in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2016;33(11):1054-9.
- Roquilly A, Loutrel O, Cinotti R, Rosenczweig E, Flet L, Mahe PJ, et al. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. *Crit Care.* 2013;17(2):R77.
- Zampieri FG, Azevedo LC, Corrêa TD, Falavigna M, Machado FR, Assunção MS, Lobo SM, Dourado LK, Berwanger O, Kellum JA, Brandão N, Cavalcanti AB; BaSICS Investigators and the BRICNet. Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): a factorial randomised trial. *Crit Care Resusc.* 2017;19(2):175-82.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
- Zampieri FG, Casey JD, Shankar-Hari M, Harrell FE Jr, Harhay MO. Using Bayesian methods to augment the interpretation of critical care trials. An overview of theory and example reanalysis of the alveolar recruitment for acute respiratory distress syndrome trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(5):543-52.
- R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2022. [Accessed 2022 June 12]. Available from: <https://www.R-project.org/>
- Bürkner PC. brms: An R Package for Bayesian Multilevel Models Using Stan. *J Stat Softw.* 2017;80(1):1-28.
- Kay M. tidybayes: Tidy Data and Geoms for Bayesian Models. R package version 3.0.2, 2021. [Accessed 2022 June 12]. Available in <http://mjskay.github.io/tidybayes/>.
- Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2016.
- Mistry MA, Magarik JA, Feldman MJ, Wang L, Lindsell CJ, Fusco MR, et al. Saline versus balanced crystalloids for adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a subgroup analysis of the SMART trial. *Stroke Vasc Interv Neurol.* 2022;2(4):e000128.
- Salottolo K, Panchal R, Madayag RM, Dhakal L, Rosenberg W, Banton KL, et al. Incorporating age improves the Glasgow Coma Scale score for predicting mortality from traumatic brain injury. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2021;6(1):e000641.
- Weinberg L, Collins N, Van Mourik K, Tan C, Bellomo R. Plasma-Lyte 148: a clinical review. *World J Crit Care Med.* 2016;5(4):235-50.
- Aizawa Y, Shibata A, Ohmori T, Kamimura A, Takahashi S, Hirasawa Y. Hemodynamic effects of acetate in man. *J Dial.* 1978;2(3):235-42.
- Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FG, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Association between type of fluid received prior to enrollment, type of admission, and effect of balanced crystalloid in critically ill adults: a secondary exploratory analysis of the BaSICS clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(12):1419-28.
- Zampieri FG, Cavalcanti AB, Di Tanna GL, Damiani LP, Hammond NE, Machado FR, et al. Protocol for balanced versus saline trialists: living systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials (BEST-Living study). *Crit Care Resusc.* 2022;24(2):128-36.
- Maas AI, Marmarou A, Murray GD, Teasdale SG, Steyerberg EW. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24(2):232-8.