

MELINA MORÉ BERTOTTI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE
MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E
MORTALIDADE DE PACIENTES COM TRAUMA
CRANIANO GRAVE**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2009**

MELINA MORÉ BERTOTTI

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE
MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E
MORTALIDADE DE PACIENTES COM TRAUMA
CRANIANO GRAVE**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira
Professor Orientador: Prof. Dr. Marcelo Linhares
Professor Co-Orientador: Dra. Kátia Lin**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina**

2009

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe e minha irmã, minhas maiores incentivadoras, que sempre estiveram ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a São Camilo que sempre olharam por mim e cuja fé foi essencial para manter inabalável minha força de vontade e dedicação para realização dos meus sonhos, bem como o término deste trabalho.

À minha mãe Rita de Cássia Ocampo Moré, minha incentivadora mor, que sempre esteve ao meu lado, vibrando e se emocionando a cada vitória! Obrigada, pelo seu amor e pela maior herança que tenho: a educação, que foi a base da minha formação moral.

À minha irmã Nicoli Moré, cujo apoio e torcida foram determinantes para a conquista de meus objetivos. Você é a minha “irmã-amiga”, cuja amizade e a cumplicidade desejo mantê-las pelo resto da vida. Amo-te.

“In memoriam” ao meu avô Coronel Jorge da Cunha Ocampo Moré, que foi um exemplo de dignidade moral e coragem que sempre irá me inspirar. Hoje um espírito de luz que se eternizou em meu coração!

Ao Doutor Daniel Souza Santos, meu mestre e ídolo. Exemplo de médico e simplicidade, com o qual publiquei meu primeiro artigo, assisti a minha primeira neurocirurgia e que me fez apaixonar cada vez mais por esta especialidade.

Ao Doutor Marcelo Linhares, meu orientador, um profissional brilhante que me apoiou na realização deste trabalho. Obrigada pelo seu auxílio e dedicação.

À Doutora Kátia Li, que de pronto-atendimento aceitou em ser minha co-orientadora. Muito obrigada por sua dedicação e apoio.

Ao Doutor Alexandre Holz pela colaboração na realização do trabalho.

Ao Doutor Roger Walz, meu eterno professor, amigo e incentivador, que me introduziu na iniciação científica e na participação do projeto neurotrauma, que foi a base deste TCC. Não posso deixar de registrar que junto dele publiquei meu primeiro artigo científico internacional que foi mais um estímulo para me dedicar a esta área.

Ao meu amigo Oscar cuja convivência e companheirismo ao longo da faculdade tornaram os estágios e plantões menos árduos e mais divertidos.

Ao Jackson e à Cláudia, meus colegas e amigos, que me auxiliaram na realização das coletas para a concretização deste trabalho. Meu reconhecimento pelo esforço e dedicação e meu grandioso agradecimento.

Aos pacientes, enfermeiros e funcionários do Hospital Governador Celso Ramos!

Obrigada por permitirem o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Felipe dal Pizzol e seu Grupo (UNESC), pela imprescindível colaboração na realização das dosagens bioquímicas utilizadas neste trabalho.

Ao CNPq e a FAPESC pelo financiamento desta pesquisa.

RESUMO

Introdução: O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é a principal causa de morte e incapacidade na população jovem. Seu elevado índice de mortalidade, permanências hospitalares prolongadas e graves sequelas, tornam este um dos problemas socioeconômicos mais importantes da atualidade. Trabalhos experimentais sugerem o envolvimento do estresse oxidativo na fisiopatologia da lesão do sistema nervosa central associada ao TCE. A associação dos níveis plasmáticos de marcadores de estresse oxidativo e o prognóstico de pacientes vítimas de TCE é um aspecto controverso na literatura.

Objetivo: Investigar a mortalidade dos pacientes com TCE grave e sua associação ou não com o aumento dos níveis plasmáticos de marcadores do estresse oxidativo.

Métodos: Foram incluídos no estudo 70 pacientes consecutivos com TCE grave (Escala de Glasgow ≤ 8 na admissão) internados na UTI. Determinamos a associação entre a mortalidade no momento da alta hospitalar e os níveis de TBARS (indicador de peroxidação de lipídeos) e de grupos Carbonil (indicador de peroxidação de proteínas) 12, 30 e 70 horas após o TCE.

Resultados: A média de idade dos pacientes foi de 34,8 anos, sendo 85,7% do sexo masculino. Houve uma tendência ($p = 0,12$) para níveis plasmáticos de TBARS mais elevados nas primeiras 12 horas no grupo de pacientes que evoluíram para óbito ($64,03 \times 10^{-5}$ nmol/mg proteína) em comparação aos sobreviventes ($31,0 \times 10^{-5}$ nmol/mg proteína). Neste mesmo momento, houve também uma tendência ($p=0,12$) para níveis plasmáticos mais elevados de Carbonil no grupo que evoluiu para óbito ($9,17 \times 10^{-13}$ nmol/mg proteína) quando comparados aos sobreviventes ($2,72 \times 10^{-13}$ nmol/mg proteína). Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,31$) nos níveis plasmáticos de TBARS e Carbonil dos pacientes que evoluíram para óbito e sobreviventes 30 e 70 horas após o TCE.

Conclusão: Níveis plasmáticos aumentados de marcadores de estresse oxidativo 12 horas após o TCE grave estão associados a uma maior mortalidade dos pacientes. Os achados sugerem que o estresse oxidativo possa ser um fator de risco para a mortalidade intra-hospitalar de vítimas de TCE grave.

ABSTRACT

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is the major cause of death and disability in young population. The high rates of mortality, hospitalization time and morbidity make it a major worldwide socio-economic problem. Experimental works suggests a role for oxidative stress in the physiopathology of central nervous system lesions related to TBI. The association between plasmatic markers of oxidative stress in TBI patients are contradictory in the medical scientific literature.

Objectives: To investigated the association between plasma levels of oxidative stress makers and of mortality of patients with severity TBI.

Methods: We included 70 consecutive patients with severe TBI (Coma Glasgow Scale ≤ 8) at the intensive care unit. We determined the association between the mortality at the time of discharge and the plasmatic levels of TBARS (indicative of lipidic peroxidation) and Carbonyl groups (indicative of protein peroxidation) 12, 30 and 70 hours after TBI.

Results: The mean age of patients was 34.8 years, and 85.7% were male. There was a trend ($p=0.12$) for a higher plasmatic levels of TBARS twelve hours after TBI in patients that died (64.03×10^{-5} nmol/mg protein) than in those that survived (31.0×10^{-5} nmol/mg protein). At this time, there was trend ($p=12$) for a higher plasmatic level the Carbonyl in patients who died (9.17×10^{-13} nmol/mg protein) than in the survivors (2.72×10^{-13} nmol/mg proteína). There were no differences in the TBARS and Carbonyl levels at 30 and 70 hours after the TBI between patients who died and the survivors.

Conclusions: Elevated plasmatic levels of oxidative stress markers 12 hours after sever TBI are associated with a higher mortality in severe TBI patients. These findings suggest that oxidative stress may be a risk factor for higher mortality in severe TBI.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHE	Barreira Hemato-Encefálica
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
ELISA	Ensaio Imunoenzimático Indireto
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
Fe ²⁺	Íon Ferroso
Hb	Hemoglobina
HGCR	Hospital Governador Celso Ramos
HSA	Hemorragia Sub-Aracnóide
Ht	Hematócrito
IMPACT	Missão Internacional de Prognóstico e Análise de Ensaio Clínicos do TCE
MDA	Malondialdeído
NUPNEC	Núcleo de Pesquisas em Neurologia Experimental e Clínica da UFSC
OH ⁻	Radical Hidroxila
PCR	Parada Cárdio-Respiratória
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
pH	Potencial de Hidrogênio
PIC	Pressão Intra-Craniana
pCO ₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico
pO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto
TBARS	Substâncias que Reagem com o Ácido Tiobarbitúrico
TC	Tomografia Computadorizada
TCDB	Banco de Dados do Coma Traumático
TCE	Traumatismo Crânio-Encefálico
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UNESC	Universidade do Extremo Sul Catarinense
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	viii
SUMÁRIO	ix
1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVO	08
3 MÉTODOS	09
3.1 Desenho do estudo	09
3.2 Local	09
3.3 Amostra	09
3.3.1 Critérios de inclusão	09
3.3.2 Critérios de exclusão	09
3.4 Procedimentos	10
3.5 Análise estatística	10
3.6 Aspectos éticos	11
4 RESULTADOS	12
5 DISCUSSÃO	15
6 CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
NORMAS ADOTADAS	23
ANEXO I -- Ficha de coleta de dados	24
ANEXO II - Termo de consentimento pós informação (para familiar)	28
APÊNDICE- Produção Científica	
FICHA DE AVALIAÇÃO	

1 INTRODUÇÃO

O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é a principal causa de morte e incapacidade na população com menos de 45 anos de idade.^{1, 2} Os dados obtidos pelo *Traumatic Coma Data Bank* (TCDB) americano assinalam péssima evolução (óbito e incapacidade grave) em aproximadamente 60% dos casos de TCE no início da década de 90.^{1, 3} O elevado índice de mortalidade, permanências hospitalares prolongadas e graves sequelas, fazem do TCE um dos problemas socioeconômicos mais importantes da atualidade. Na última década, produziram-se avanços significativos no conhecimento da fisiopatologia do TCE.¹

Conceitos e classificações:

O TCE pode ser definido como uma alteração na função cerebral que se manifesta como confusão, alteração no nível de consciência, convulsão, coma ou déficit neurológico sensitivo ou motor que resulta da aplicação de uma força, penetrante ou não sobre a cabeça.²

Os pacientes vítimas de TCE podem apresentar distintos tipos de lesões cerebrais. Do ponto de vista morfológico e dos achados da tomografia computadorizada (TC) cerebral, podemos dividir as lesões produzidas pelo TCE em focais e difusas. As lesões focais incluem contusões cerebrais, hematomas intracranianos (epidurais, subdurais e intraparenquimatosos) e alterações cerebrais secundárias a seu efeito expansivo como aumento da pressão intracraniana e distorção do parênquima encefálico.^{1, 4} Biomecanicamente, as lesões focais são o resultado do contato direto do crânio com o objeto lesivo e do encéfalo com certas estruturas anatômicas intracranianas e podem ser lesões que em muitos casos requerem tratamento cirúrgico. Em contrapartida, lesões difusas incluem as alterações axonais e/ou vasculares difusas, as lesões cerebrais por hipóxia e “swelling” cerebral.^{1, 3, 4} No contexto dos TCEs graves, deve-se suspeitar da existência de uma lesão difusa quando o paciente apresenta-se em coma desde o momento do impacto e a TC cerebral não evidencia lesões ocupantes de espaço. A lesão axonal difusa se origina a partir de fenômenos de aceleração e desaceleração.^{1, 4, 5} Apesar desta divisão, ambos os tipos de lesão podem coexistir.^{1, 6, 7} Atualmente, considera-se que em muitos pacientes em coma desde o trauma, as lesões focais podem ser manifestações de uma lesão axonal difusa de severidade variável.^{1, 7} Na prática clínica diária, utiliza-se para classificar as lesões cerebrais a classificação proposta pela

TCDB baseada nos achados neuroradiológicos da TC (escala de Marshall) que diferencia quatro tipos de lesões difusas e dois tipos de lesões focais (Figura 1).^{1, 8}




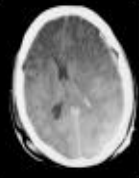
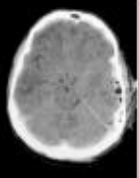
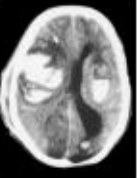
Tipo de lesão	L. Difusa tipo I	L. Difusa tipo II	L. Difusa tipo III	L. Difusa tipo IV	Massa Evacuável	Massa não Evacuável
Características radiológicas	TC normal	Pequenas lesões (Linha média centrada e cisternas visíveis)	Swelling bilateral (Ausência de cisternas de base)	Swelling unilateral (Linha média desviada >5mm)	Qualquer lesão evacuável	Lesão >25ml não evacuável
TC exemplo com cada tipo de lesão						

Figura 1: Classificação de Marshall (TCDB) das lesões neurotraumáticas

FONTE: Marshall LF, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J.Neurosurg.* 1991; 75: 14-20.

A escala de avaliação clínica mais utilizada para determinar o nível de consciência de um paciente que sofreu um TCE é o da Escala de Coma de Glasgow (ECG). Trata-se de uma escala que valoriza três parâmetros independentes: a resposta verbal, a resposta motora e a abertura ocular (Figura 2).^{1, 10, 11} A ECG também permite classificar a gravidade do TCE. De acordo com os critérios da Traumatic Coma Data Bank, denomina-se TCE grave todos os casos de pacientes que apresentam uma pontuação na ECG igual ou inferior a 8, dentro das primeiras 48 horas do acidente e depois de medidas apropriadas de reanimação não cirúrgica (como suporte hemodinâmico).^{1, 9} De acordo com os critérios clássicos, o TCE será moderado quando a pontuação do paciente está compreendida entre 9 e 12. Por último, considera-se traumatismo leve quando a pontuação é de 13, 14 ou 15.^{1, 8}







Escala de Coma de Glasgow		<u>Resposta Motora</u>	
<u>Resposta Verbal</u>		Obedece ordens	 6
Orientada	5	Localiza a dor	 5
Confusa	4	Retirada a dor	 4
Inapropriada	3	Flexão anormal	 3
Incompreensível	2	Extensão	 2
Sem resposta	1	Sem resposta	 1
<u>Abertura Ocular</u>			
Espontânea	4		
Aos comandos	3		
À dor	2		
Sem abertura	1		

Figura 2: Escala de Coma de Glasgow

FONTE: Jennett B, et al. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Coma Scale. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatr.* 1981; 44:285-293.

Epidemiologia:

O TCE já está sendo chamado de “epidemia silenciosa” devido ao limitado conhecimento da população sobre suas características e sintomas, como problemas de memória e cognição, que podem não ser evidentes imediatamente¹². Pelo menos 1,4 milhões de casos ocorrem a cada ano nos Estados Unidos. Dentre eles, 50.000 casos são fatais, 235.000 são admitidos no hospital e 1,1 milhões são tratados e recebem alta das emergências.^{12, 13} Aproximadamente 5,3 milhões de pessoas sofrem de incapacidade como resultado de TCE. Direta ou indiretamente custos anuais são estimados em mais de 56 bilhões de dólares.^{12,14} Na Europa, Tagliaferri *et al.*¹⁵ calcularam a incidência anual de 235 casos em 100.000 habitantes baseado em estudos de diferentes países. O mesmo autor estima que quase 6,3 milhões de pessoas vivem com algum nível de incapacidade relacionada ao TCE.^{12, 15} Taxas de TCE são consideravelmente maiores entre homens do que entre mulheres. A maior parte dos casos ocorre entre crianças, adolescentes e adultos jovens, além de um segundo pico na

senilidade. Os casos são diferentes dependendo da faixa etária: traumas relacionados à queda são mais frequentes entre crianças e idosos, trauma relacionado a acidentes automobilísticos e violência são mais comuns entre adolescentes e adultos jovens. Em geral, mais de dois terços dos casos registrados são leves, dividindo-se igualmente o resto entre moderados e severos.^{12, 15}

Em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, como regra geral há falta de estudos epidemiológicos. Em Brasília, um estudo usando dados de centros especializados estimou que a incidência anual de TCE seja de 341 casos por 100.000 habitantes.^{12, 16} O autor atribui este número elevado devido às elevadas taxas de acidentes automobilísticos.^{12,16} Koizumi *et al.*¹⁸ estimou que no ano de 1997 a mortalidade relacionada ao TCE na cidade de São Paulo foi entre 26,2 e 39,3 por 100.000 habitantes. As características quanto ao gênero e a idade são aparentemente similares entre o Brasil e outros países.^{12, 17} A importância da epidemiologia regional já está sendo considerada uma das bases para o planejamento de assistência para os pacientes com traumatismo crânio-encefálico.^{12, 19}

Modelos Prognósticos de TCE:

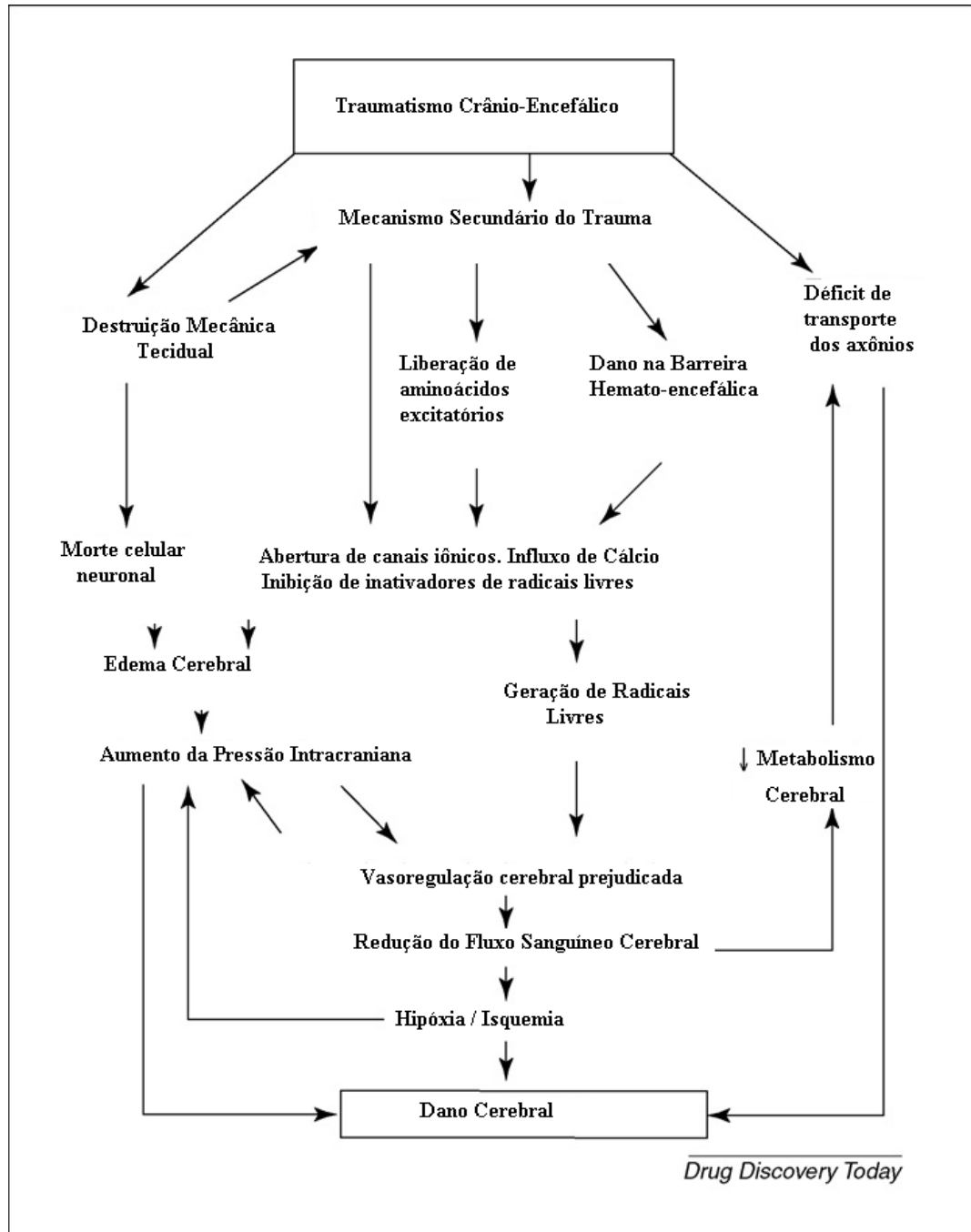
O diagnóstico e decisões terapêuticas são baseados no prognóstico do paciente. Modelos prognósticos são modelos estatísticos que combinam duas ou mais variáveis de dados do paciente para prever o desfecho clínico. Recentemente, a Missão Internacional de Prognóstico e Análise de Ensaio Clínico no TCE (IMPACT) registrou uma série de trabalhos derivados de uma coorte de pacientes oriundos de oito ensaios controlados randomizados e três estudos observacionais.^{20, 21, 22} O estudo da IMPACT mostrou que a idade, escala de coma de Glasgow, resposta pupilar, características da tomografia computadorizada (TC) são as principais variáveis prognósticas independentes para mensurar as sequelas após 06 meses da injúria.^{20, 23}

Perel *et al.*²⁴ analisaram 31 trabalhos publicados desde 1990, que deu uma estimativa global de prognósticos para os pacientes com TCE combinando informações preditivas utilizando regressão logística. Análises similares foram feitas por Mushkudiani *et al.*²⁵ Os autores sugerem que o estudo de modelos prognósticos para TCE precisa de uma melhor descrição da medição e validação das variáveis incluídas no modelo, amostras de grandes dimensões, manuseio adequado de variáveis contínuas, avaliação da interação na análise das multivariáveis, descrição clara do escore de prognóstico, validação externa, e adequado relatório do desempenho do modelo.^{20, 24, 25} Eles também ressaltam a necessidade de estudos incluindo populações de países de baixa renda onde a maior parte dos TCEs ocorrem.^{20, 24}

Nós investigamos a mortalidade dos pacientes com TCE grave utilizando análise multivariável de 748 pacientes com TCE grave admitidos na unidade de terapia intensiva do Hospital Governador Celso Ramos, na cidade de Florianópolis, entre Janeiro de 1994 e Dezembro de 2003 (Apêndice). Este estudo demonstrou que a idade mais avançada, achados da TC, escala de coma de Glasgow, avaliação das pupilas e presença de trauma torácico na admissão do paciente com TCE grave são variáveis independentes que estão associadas com mortalidade. Há poucos estudos prospectivos com similar número de casos na literatura médica e é o primeiro estudo prospectivo de pacientes com TCE grave no Brasil. A inclusão de outras variáveis clínicas e laboratoriais incluindo presença e tratamento da instabilidade hemodinâmica, hipóxia, anemia, febre, convulsões, infecções, pressão intracraniana elevada, insuficiência renal, hepática e respiratória podem melhorar a acurácia do modelo prognóstico.²⁰

Mecanismos secundários e stress oxidativo:

Recentemente, mostrou-se que não obstante ao mecanismo primário do trauma, que causa laceração, hemorragia e contusão, ser responsável por muitos dos danos cerebrais, o mecanismo secundário (cascatas de reações bioquímicas complexas e alterações fisiopatológicas) parece ter impacto substancial no prognóstico dos pacientes com traumatismo crânio-encefálico.^{26, 27, 28} Um dos mecanismos secundários que possivelmente exerce papel chave^{26, 29, 30} na fisiopatologia que segue o traumatismo craniano grave é a geração excessiva de grande quantidade de espécies reativas de oxigênio (ERO) por atividade de neutrófilos, células endoteliais e possivelmente nervos e células da glia. ERO como ânion de super óxido e peróxido de hidrogênio reagem com proteínas, ácido desoxirribonucléico (DNA) e lipídios podendo causar dano oxidativo nas células e tecidos.^{26, 30, 31} Moléculas com estruturas altamente oxidáveis como ácidos graxos insaturados são alvos dos ERO. Membranas lipídicas no cérebro contêm altos níveis de ácidos graxos poliinsaturados e são, portanto, particularmente sensíveis a oxidação.^{26, 32} Há evidências em estudos com animais, que, além de certo grau de dano da barreira hemato-encefálica (BHE) provocado pelo mecanismo primário do trauma, a formação de ERO seguida de peroxidação lipídica causa ainda mais danos e quebra da BHE, e finalmente os limites do dano tecidual são estendidos para além da área inicial do impacto por esses mecanismos secundários (Figura 3).^{26, 33}



Seqüência de eventos do traumatismo crânio-encefálico

FONTE: Jain KK, et al. Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discovery Today*. 2008;13: 1083-1089.

Embora dados clínicos envolvendo mensuração de níveis de estresse oxidativo em pacientes com traumatismo craniano são limitados^{26, 34}, várias publicações em modelos experimentais sugerem o papel fundamental do ERO na degeneração neural pós-traumática.^{26, 31}

Uma série de substâncias marcadoras foram propostas para indicar a peroxidação lipídica a fim de serem medidas em pacientes com diferentes condições patológicas. Substâncias solúveis que estão sendo detectadas e mensuradas no plasma sanguíneo como indicadores deste processo são malondialdeído (MDA) e substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico (TBARS).²⁶ Níveis de MDA aumentados são encontrados em pacientes com diabetes^{26, 35}, com isquemia cerebral^{26, 36} e submetidos à hemodiálise.^{26, 37} Em pacientes com injúria cerebral, TBARS tem sido determinados a fim de detectar uma condição de aumento de peroxidação lipídica.^{26, 27, 29}

Os radicais livres também promovem a oxidação das cadeias laterais dos resíduos de aminoácidos, ou seja, dos grupamentos SH, resultando na formação de grupos carbonil. Para se estimar a oxidação de proteínas, um dos métodos utilizados é a determinação da concentração plasmática de grupos carbonil.³⁹

O papel desses marcadores bioquímicos em associação com variáveis clínicas, laboratoriais, radiológicas e neurocirúrgicas são um importante desafio científico na identificação de marcadores prognósticos e de possíveis alvos terapêuticos no TCE.²⁰

2 OBJETIVO

Investigar a mortalidade e a existência ou não de associação dos níveis plasmáticos de TBARS e grupos Carbonil em pacientes com TCE grave.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte.

3.2 Local

O estudo foi realizado no Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), em Florianópolis, onde se realizou a coleta de amostras de sangue de pacientes atendidos na emergência deste hospital e posteriormente admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) local. Este é o hospital referência para TCE cobrindo aproximadamente uma população de um milhão de habitantes da região metropolitana da grande Florianópolis. A equipe neurocirúrgica e dos médicos intensivistas foi essencialmente a mesma ao longo do estudo.

3.3 Amostra

Foram incluídos no estudo, 70 pacientes consecutivos admitidos no HGCR no período de abril de 2006 a setembro de 2008.

3.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes com TCE grave admitidos na UTI do HGCR - Escala de coma de Glasgow menor ou igual a 8, ou que evoluíssem para tal em até 48 horas após a admissão na emergência.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com exame neurológico compatível com morte encefálica nas primeiras 24 horas de admissão na UTI.

3.4 Procedimentos

Posteriormente à autorização por parte do familiar, foram coletadas amostras de sangue através de s-monovette com EDTA nas primeiras 24, 48 e 72 horas após a admissão dos pacientes na emergência. O material foi centrifugado e o plasma armazenado em freezer com temperatura de -70°C .

Variáveis clínicas, laboratoriais, radiológicas e neurocirúrgicas foram coletadas, obedecendo ao protocolo pré-determinado (Anexo 1) pelo Núcleo de Pesquisas em Neurologia Experimental e Clínica da UFSC (NUPNEC).

Como marcador de peroxidação lipídica foi medido a TBARS plasmático durante uma reação ácida aquecida como previamente descrito por Dal-Pizzol *et al.*³⁸ Brevemente, as amostras obtidas foram misturadas com 1 ml de ácido tricloroacético 10 % e 1 ml de ácido tiobarbitúrico, fervidas por 15 minutos e após, a quantidade de TBARS foi determinada pela absorbância em 535 nm. Resultados são expressos como equivalente de malondialdeído (MDA) (nmol/mg proteína).

O dano oxidativo em proteínas plasmáticas foi determinado pela medida de grupos carbonil conforme previamente descrito por Klamt *et al.*³⁹ Brevemente, as amostras obtidas foram precipitadas e as proteínas dissolvidas com dinitrofenilidrazina. Os grupamentos carbonil foram medidos pela absorbância em 370 nm. Resultados são expressos como proteína carbonil (nmol/mg proteína).

Os experimentos bioquímicos foram realizados juntos ao Laboratório de Fisiopatologia Experimental da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

3.5 Análise estatística

Inicialmente foram avaliadas as características demográficas, clínicas, radiológicas e neurocirúrgicas dos pacientes com traumatismo craniano grave. Nesta fase as variáveis avaliadas foram: idade, sexo, neurocirurgia, transfusão de sangue, trauma associado, infecção respiratória, infecção do trato urinário, sépsis, insuficiência renal, ECG e exame das pupilas na admissão, classificação de Marshall para a Tomografia Computadorizada (TC) de admissão e presença de hemorragia sub-aracnóide (HSA) na TC de admissão. Em seguida foi analisada associação entre a mortalidade durante a internação (variável dependente) e os níveis plasmáticos de TBARS e grupo Carbonil coletados 12, 30 e 70 horas após o trauma

craniano.

A magnitude da associação entre morte e variáveis independentes foi mensurada por “odds ratio” com intervalo de confiança de 95%. Considerou-se estatisticamente significativos níveis de significância (p) inferiores a 0,05. Para realização da análise estatística foi utilizado o programa SPSS 12.0 (Chicago, USA).

3.6 Aspectos éticos

Este estudo possui aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob o número 163/2005. Foi obtido termo de consentimento do paciente ou familiar responsável para a coleta das amostras de sangue (Anexo II).

4 RESULTADOS

Na tabela 1 são apresentadas as características demográficas, clínicas, radiológicas e neurocirúrgicas dos pacientes com trauma crânio-encefálico grave estudados. A média de idade dos pacientes foi de 34,8 anos, sendo que 85,7% eram do sexo masculino. 61,4% dos pacientes apresentavam trauma associado. Em relação à Escala de Coma de Glasgow da admissão, 32 pacientes apresentavam escores de 3 ou 4; 16 pacientes com escores de 5 ou 6 e 22 pacientes foram admitidos com escores entre 7 e 8. Quanto à avaliação das pupilas no exame inicial, 47,1% dos pacientes encontravam-se com pupilas isocóricas; 41,4% com pupilas anisocóricas e 11,4% dos pacientes estavam com pupilas midriáticas.

A tabela 2 apresenta os níveis de TBARS e carbonil e sua associação com o prognóstico do paciente. A média de tempo entre a ocorrência do TCE e a realização da primeira, segunda e terceira coleta de amostras foram 12,1 (IQ 25/75 = 6,5/19,0), 30,5 (IQ 25/75 = 24,75/37,0) e 70 (IQ 25/75 = 55,0 – 78,5) horas respectivamente. Quando analisados os níveis dos marcadores de estresse oxidativo da primeira coleta, observa-se uma tendência para a presença de níveis mais elevados de TBARS ($p = 0,12$) e Carbonil ($p=0,12$) no grupo que evoluiu para óbito, quando comparado aos pacientes sobreviventes. Já os níveis de estresse oxidativo da segunda e terceira coleta do grupo que evoluiu para óbito, bem como no grupo dos sobreviventes não houve significância estatística ($p>0,31$). Os níveis de TBARS da segunda coleta não foram avaliados em 09 casos (01 evoluiu para óbito e em 08 não tiveram suas amostras coletadas). Os níveis de Carbonil da terceira coleta não foram avaliados em 20 pacientes (10 evoluíram para óbito e em 10 não tiveram suas amostras coletadas).

Tabela 1: Características clínicas, demográficas, radiológicas e neurocirúrgicas dos pacientes

Variáveis	Pacientes n = 70 (%)
Idade	
Média (SD)	34,8 (15,4)
Mediana (IQ 25 – 75)	31,0 (22,0 – 45,0)
Sexo	
Masculino	60 (85,7)
Feminino	10 (14,3)
Neurocirurgia	
Não	33 (47,1)
Sim	37 (52,9)
Transfusão Sanguínea	
Não	52 (74,3)
Sim	18 (25,7)
Infecção Respiratória	
Sim	28 (40,0)
Não	42 (60,0)
Infecção do Trato Urinário	
Sim	04 (5,7)
Não	66 (94,3)
Insuficiência Renal	
Sim	9 (11,9)
Não	61 (87,1)
Sépsis	
Não	66 (94,3)
Sim	4 (5,7)
Classificação de Marshall por TC	
Injúria Tipo I	4 (5,7)
Injúria Tipo II	20 (28,6)
Injúria Tipo III	6 (8,6)
Injúria Tipo IV	8 (11,4)
Lesão de massa evacuável	12 (17,1)
Lesão não evacuável	20 (28,6)
HSA	
Não	32 (45,7)
Sim	38 (54,3)
Traumas Associados	
Sim	43 (61,4)
Não	27 (38,6)
ECG da Admissão	
7 ou 8	22 (31,5)
5 ou 6	16 (22,8)
3 ou 4	32 (45,7)

Variáveis	Pacientes n = 70 (%)
Pupilas na Admissão	
Isocóricas	33 (47,1)
Anisocóricas	29 (41,4)
Midriáticas	08 (11,4)

Tabela 2: Níveis plasmáticos de marcadores de estresse oxidativo de acordo com prognóstico

Variáveis	Todos os casos	Prognóstico		p Valor(a)
		Favorável	Desfavorável	
1° amostra de Plasma				
	N = 70	N = 44	N = 26	
TBARS em nmol/mg prot x 10 ⁻⁵ (Mediana, IQ 25 – 75)	50,31 (16,96 – 275,56)	31,0 (20,25 – 42,75)	64,03 (27,29 – 423,22)	0,12
Carbonil em nmol/mg prot x 10 ⁻¹³ (Mediana, IQ 25 – 75)	2,80 (1,13 – 16,94)	2,72 (1,00 – 11,45)	9,17 (1,81 – 23,35)	0,12
2° Amostra de Plasma				
	N = 61	N = 36	N = 25	
TBARS em nmol/mg prot x 10 ⁻⁵ (Mediana, IQ 25 – 75)	42,39 (21,28 – 254,28)	39,26 (19,70-254,67)	101,84 (22,35 –266,22)	0,50
Carbonil em nmol/mg prot x 10 ⁻¹³ (Mediana, IQ 25 – 75)	6,20 (1,32- 14,98)	4,94 (1,33 – 16,86)	6,74 (1,22 – 15,0)	0,96
3° Amostra de Plasma				
	N = 50	N = 34	N = 16	
TBARS em nmol/mg prot x 10 ⁻⁵ (Mediana, IQ 25 –75)	90,10 (59,63 – 470,36)	81,88 (56,89-452,14)	103,74 (68,49 –591,02)	0,40
Carbonil em nmol/mg prot x 10 ⁻¹³ (Mediana, IQ 25 – 75)	3,94 (1,70 – 23,73)	3,94 (1,59 – 16,67)	8,36 (2,96 – 34,37)	0,31

(a) Mann-Whitney test

(b) Os níveis de TBARS da segunda coleta não foram avaliados em 09 casos (01 evoluiu para óbito e em 08 não foram coletadas amostras)

(c) Os níveis de Carbonil da terceira coleta não foram avaliados em 20 pacientes (10 evoluíram para óbito e em 10 não foram coletadas amostras.)

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, em relação ao contexto das variáveis demográficas, a média de idade dos pacientes foi de 34,8 anos, sendo que 85,7% eram do sexo masculino. O predomínio do adulto jovem vítima de TCE corrobora os achados da literatura e está relacionado com acidentes de trânsito e violência, atingindo principalmente a faixa populacional de maior atividade laborativa.^{2,18}

O sexo masculino apresentou uma maior associação com TCE, quando comparado ao feminino. Elevadas taxas de TCE no sexo masculino em comparação ao feminino provavelmente são o resultado de violência interpessoal e acidentes automobilísticos durante adolescência e fase adulta.^{2,18,20}

Estudos prévios como o de nosso próprio grupo, Martins *et al.*²⁰ evidenciam dados semelhantes. Neste estudo realizado na Grande Florianópolis, que envolveu 748 pacientes atendidos, 75% dos casos estavam relacionados a acidentes de trânsito, 84% dos pacientes eram do sexo masculino e a média de idade dos pacientes era de 34,8 anos.²⁰

Evidenciamos uma tendência para níveis mais elevados de TBARS e Carbonil no sangue periférico medidos nas primeiras 12 horas após o trauma dos pacientes que foram a óbito. O aumento no tamanho da amostra associado a uma análise por regressão logística pode auxiliar a descartar a possibilidade de tratar-se de um erro tipo Beta. A técnica utilizada para a medida de níveis plasmáticos de TBARS foi similar a do estudo de Scholpp *et al.*²⁶, cujos resultados não mostram diferenças entre pacientes com TCE e controle.

Entretanto, o estudo de Scholpp *et al.*²⁶ utilizou uma amostra de pacientes relativamente pequena (n=18), com níveis de gravidade de TCE variados (ECG entre 3 e 13). Além disso, a coleta das amostras foi realizada entre 12 e 24 horas após a admissão. Estes achados vão de encontro aos nossos dados que também não demonstraram associação entre os níveis plasmáticos de TBARS na segunda e terceira coleta e a mortalidade dos pacientes com TCE.

Uma das explicações para esses achados pode ser, talvez, a baixa sensibilidade do método.⁴⁰ Também a cinética de formação e eliminação de TBARS do cérebro para corrente sanguínea poderia ser influenciada por inúmeras variáveis, como modificações ocorridas na pressão arterial, alterações no pH, pO₂, pCO₂ e níveis diferentes de injúria na barreira hemato-encefálica, não controlados no nosso estudo.

Outro ponto a ser considerado é a possibilidade de variações temporais na formação e eliminação de tal marcador. Cernak *et al.*²⁷, por exemplo, em seu estudo encontrou níveis plasmáticos aumentados de TBARS medidos em um período superior a 7 dias do trauma craniano.

Em contrapartida, Nayak *et al.*⁴¹ demonstraram uma forte associação entre mortalidade e níveis eritrocitários de TBARS em pacientes com TCE grave. Este estudo difere dos demais, pois a técnica utilizada envolve a medida do marcador nos eritrócitos cuja sensibilidade e especificidade em comparação ao TBARS plasmático não estão estabelecidas.

Novos trabalhos avaliando o perfil das modificações de TBARS plasmático em períodos mais longos poderiam auxiliar na investigação da sensibilidade e validade deste marcador como preditor de prognóstico de TCE bem como a utilização deste na determinação das sequelas neurológicas de sobreviventes incluindo alterações motoras, cognitivas e psiquiátricas.

Quanto à medida plasmática do grupo carbonil, também observamos uma tendência para níveis plasmáticos mais elevados 12 horas após o TCE nos pacientes que evoluíram para óbito ao longo da internação. Esse dado, a princípio não corresponde ao que esperávamos inicialmente. Isso porque o cérebro é formado predominantemente por água (78%) e lipídios (12%). Teoricamente, o dano oxidativo cerebral medido em proteínas plasmáticas determinado pelo grupo carbonil seria menos detectável que medida de peroxidação lipídica determinada pelos níveis plasmáticos de TBARS.

Outro aspecto importante a se considerar é a presença de hemorragias intraparenquimatosas ou subaracnóidea nos pacientes com prognóstico desfavorável, as quais poderiam disponibilizar íon ferroso (Fe^{2+}) presente no complexo heme das hemoglobinas para interagir com ânions superóxidos levando a formação de radical hidroxila ($OH\cdot$), cuja produção marca a irreversibilidade do estresse oxidativo e um maior dano a biomacromoléculas.⁴² Tais variáveis não foram devidamente controladas em nosso estudo. Por uma questão operacional, as nossas coletas foram realizadas em média 12, 30 e 70 horas após o TCE. Dessa forma, não é possível excluir que marcadores de estresse oxidativo coletados em outros tempos após o TCE possam ser utilizados na determinação do prognóstico dos pacientes.

Dados da literatura defendem a idéia de que a peroxidação lipídica e o dano oxidativo de proteínas seja um evento precoce importante em doenças neurodegenerativas, porém estas alterações precoces significativas no TCE não foram demonstradas em humanos apenas em modelos animais⁴³. Nosso estudo de coorte, no entanto, demonstrou uma alteração

significativa do estresse oxidativo nas primeiras 12 horas, evidenciando que este evento precoce tem uma importante participação no desfecho desfavorável dos pacientes que sofreram traumatismo craniano grave.

Como potenciais marcadores de prognóstico dos pacientes com TCE grave na fase aguda, o NUPENEC-UFSC tem se voltado para investigar não apenas amostras de sangue periférico, mas também do sangue venoso do bulbo da veia jugular interna, que contém o sangue venoso. A argumentação para uma maior sensibilidade e especificidade para lesão neurológica é o fato de tratar-se de sangue que retorna do cérebro através das veias de drenagem para a veia jugular interna. Com isso, ocorreria maior concentração de marcadores genuinamente gerados no cérebro e menor influência da diluição ou de substâncias geradas fora do cérebro.

Entretanto, a coleta do sangue proveniente do retorno venoso encefálico só seria possível com a utilização do cateter bulbo jugular, o qual só é instalado quando o paciente tem sua pressão intracraniana monitorada por meio de um cateter em um dos ventrículos laterais do cérebro. Tal procedimento não é realizado de rotina o que dificulta a pesquisa.

Outros marcadores bioquímicos estão sendo estudados a fim de avaliar sua utilidade clínica na estratificação do dano cerebral pelo trauma, prevenindo eventos secundários adversos bem como sua utilidade de parâmetro para a eficácia de intervenções terapêuticas³³.

Dentre os marcadores bioquímicos ultimamente pesquisados estão o CSF C-tau. Este marcador é encontrado em níveis elevados no líquido cefalorraquidiano dos pacientes com TCE. Modelos animais de TCE têm demonstrado que o CSF C-tau é um biomarcador quantitativo confiável para a avaliação das lesões neuronais induzidas pelo trauma craniano e um potencial biomarcador de eficácia de neuroproteção de drogas em estudo.³³

A tecnologia de proteômica, usada para mapear as alterações nas proteínas após a lesão cerebral, é um novo campo a ser explorado a fim de identificar outras formas despercebidas de biomarcadores preditores do TCE e obter uma maior compreensão da fisiopatologia do trauma.³³

Este trabalho demonstrou uma tendência para associação entre os níveis plasmáticos de peroxidação de proteínas e lipídeos e o prognóstico desfavorável do paciente com TCE. A elaboração de um modelo prognóstico utilizando análise multivariada de parâmetros clínicos, laboratoriais, neurocirúrgicos e radiológico em conjunto com marcadores de estresse oxidativo é um aspecto a ser investigado no futuro.

6 CONCLUSÃO

O estudo evidencia uma tendência para níveis plasmáticos elevados de carbonil e TBARS nas primeiras horas após o trauma e mortalidade em pacientes com traumatismo craniano grave. O aumento no tamanho da amostra e uma análise multivarida dos parâmetros clínicos, demográficos, radiológicos e neurocirúrgicos com o objetivo de reduzir viés de confusão, podem ajudar a determinar a real sensibilidade e especificidade de marcadores do estresse oxidativo na determinação do prognóstico dos pacientes com TCE.

REFERÊNCIAS

1. Poca MA. Actualizaciones en la fisiopatología y tratamiento de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico. Serviço de Neurocirurgia do Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. 2004.
2. Bruns JJ, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia*. 2003;44:10-22.
3. Marshall LF, Gattille T, Klauber MR, Eisenberg HM, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA. The outcome of severe closed head injury. *J.Neurosurg*.1991;75:28-36.
4. Graham DI, Adams JH, Gennarelli TA. Pathology of brain damage in head injury. In: P.R.Cooper (Ed.). *Head injury*, Williams & Wilkins, Baltimore. 1993;91-113.
5. Gennarelli TA. Cerebral concussion and diffuse brain injuries. In: P.R.Cooper (Ed.). *Head injury*, Williams & Wilkins, Baltimore. 1993;137-158.
6. Sahuquillo J, Vilalta J, Lamarca J, Rubio E, Rodriguez-Pazos M, Salva JA. Diffuse axonal injury after severe head trauma. A clinico-pathological study, *Acta Neurochir.(Wien)*.1989;101:149-158.
7. Sahuquillo J, Lamarca J, Vilalta J, Rubio E, Rodriguez-Pazos M. Acute subdural hematoma and diffuse axonal injury after severe head trauma, *Neurosurgery*.1988; 68: 894 -900.
8. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark MB, Eisenberg HM, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J.Neurosurg*. 1991;75:14-20.
9. Foulkes MA, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Marshall LF. The traumatic coma data bank: design, methods, and baseline characteristics. *J.Neurosurg*.1991; 75:8-13.
10. Tomei G, Taggi F, Cooperative Study Group. Low risk head injuries: Definition and management strategies (Abstract). 2nd International Neurotrauma Symposium. Glasgow.1993:70.
11. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Coma Scale. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*.1981;44: 285-293.
12. Shwarzbold M, Diaz A, Martins ET, Rufino A, Amante LN, Thais ME, Quevedo J, Hohl A, Linhares MN, Walz R. Psyatric disorders and traumatic brain injury. *Neuropsychiatric Diseases and Treatment*. 2008;4:797-816.
13. Langlois JA, Rotland-Brown W, Thomas KE. 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.

14. Binder S, Corrigan JD, Langlois JA. The public health approach to traumatic brain injury: overview of CDC's research and programs. *J Head Trauma Rehabil.* 2005; 20:189-95.
15. Taglifierri F, Compagnone C, Korsic M, et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir(Wien).* 2006; 186:423-6.
16. Massini M. Epidemiological study of head injuries in the Federal District of Brazil. *J Bras Neurocirurg.* 1994; 5:61-8.
17. Melo JR, Silva RA, Moreira ED. Characteristics of patients with head injury at Salvador City. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(3A): 711-4.
18. Koizumi MS, Lebrao ML, Mello-Jorge MH, Primerano V. Morbidity and mortality due to traumatic brain injury in Sao Paulo City, Brazil, 1997. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58:81-89.
19. Servadei F, Antonelli V, Betti L, et al. Regional brain injury epidemiology as the basis for planning brain injury treatment. The Romagna(Italy) experience. *Neurosurg Sci.* 2002;46(3-4): 111-19.
20. Martins ETW, Schroeder HK, Bertotti MM, Walz R., et al. Prognostic model of early mortality in severe traumatic brain injury: a prospective study of 748 patients. 2009; *J Trauma* in press.
21. Maas AI, Steyerberg EW, Butcher I, et al. Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24:303-314.
22. Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24:315-328.
23. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007;24:329-337.
24. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2006;6:38.
25. Mushkudiani NA, Hukkelhoven CW, Hernandez AV et al. A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:331-343.
26. Scholpp J, Schubert JK, Miekisch W, Noeldge-Schomburg G FE. Lipid Peroxidation Early after Brain Injury. *Journal of Neurotrauma.* 2004;21(6):667-677.
27. Cernak I., Savic VJ, Kotur J, et al. Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans. *J. Neurotrauma.* 2000;17: 53-68.

28. Maas AIR. Neuroprotective agents in traumatic brain injury. *Exp. Opin. Invest. Drugs.*2001;10:753-767.
29. Bochicchio M, Latronico N, Zani DG, et al. Free radical-induced lipoperoxidation and severe head injury. *Intensive Care Med.* 1990;16: 444-447.
30. Kasprzak HA, Wozniak A, Drewa G et al . Enhanced lipid peroxidation processes in patients after brain contusion. *J. Neurotrauma.*2001;18:793-797.
31. Hall ED, Andrus PK, Yonkers PA et al. Generation and detection of hydroxyl radical following experimental head injury. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*1994; 738:15-24.
32. Vajragupta O, Toasaksiri S, Boonyarat C et al. Chroman amid and niconyl amide derivatives: inhibition of lipid peroxidation and protection against head trauma. *Free Radic. Res.*2002; 32:145-155.
33. Jain KK. Neuroprotection in traumatic brain injury. *Drug Discovery Today.*2008;13: 1083-1089.
34. Karakuecuk EI, Pasaoglu H, Passaoglu A et al. Endogenous neuropeptides in patients with acute traumatic head injury II: changes in the levels of cerebrospinal fluid substance P, serotonin and lipid peroxidation products in patients with head trauma. *Neuropeptides.*1997; 31: 259-263.
35. Freitas JP, Filipe PM, Guerra RF. Lipid peroxidation in type 2 normolipidemic diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*1997;36:71-75.
36. Mendis S, Sobotka PA and Euler DE. Breath pentane and plasma lipid peroxides in ischemic heart disease. *Free Radic. Biol. Med.*1995;19:679-684.
37. Hultqvist M, Hegbrant J, Nilsson-Thorell C, et al. Plasma concentration of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde as markers of oxygen free radical production during tissue injury. *Free Radic. Biol. Med.*1997; 9:515-540.
38. Dal-Pizzol F, Klamt F, Benfato MS, Bernard EA, Moreira JC. Retinol supplementation induces oxidative stress and modulates antioxidant enzyme activities in rat sertoli cells. *Free Radic Res.* 2001;34(4):395-404.
39. Klamt F, Dal-Pizzol F, Conte da Frota MJ, Walz R, Andrades ME, da Silva EG, et al. Imbalance of antioxidant defense in mice lacking cellular prion protein. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(10):1137-44.
40. Pratico D, Reiss P, Tang LX, Sung S, Rokach J, McIntosh TK. Local and systemic increase in lipid peroxidation after moderate experimental traumatic brain injury. *J Neurochem.* 2002;80(5):894-8.
41. Nayak C, Nayak D, et al. Relationship between neurological outcome and early oxidative changes in erythrocytes in head injury patients. *Clin Chem Lab Med.* 2007 ;45(5):629-33.

42. Blomgren K, Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radic Biol Med.* 2006; 40(3):388-97.

43. Greilberger J, Koidl C, et al. Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Free Radic Res.* 2008;42(7):633-8.

44. Pineda JA, Wang KK, Hayes RL. Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury. *Brain Pathol.* 2004;14(2):202-9.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, resolução nº. 001/2005, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

SEGUNDA COLETA(24 HORAS APÓS ADMISSÃO)

Nome: Idade: Sexo: Registro

Data da Coleta: Hora da Coleta

PA: Pulso: Freq. Resp.:

Se Ventilação Mecânica: ()FR ()Fio2 ()PEEP

Gasometria Arterial: pH: O2CN(litro/min):
PCO2: HCO3:
PO2: SatO2:Glicemia: Sódio: Potássio:
Hemograma: Ht Plaquetas:
Hb
leucócitos
segmentosUréia: Creatinina:
Pupilas: ()isocóricas ()mióticas ()anisocóricas ()midriáticas
Escala Glasgow: () abertura ocular () comandos () resposta motora**TERCEIRA COLETA (72 HORAS APÓS ADMISSÃO)**

Nome: Idade: Sexo: Registro

Data da Coleta: Hora da Coleta

PA: Pulso: Freq. Resp.:

Se Ventilação Mecânica: ()FR ()Fio2 ()PEEP

Gasometria Arterial: pH: O2CN(litro/min):
PCO2: HCO3
PO2: Sat O2:Glicemia: Sódio: Potássio:
Hemograma: Ht Plaquetas:
Hb
leucócitos
segmentos

Uréia: Creatinina:

Pupilas: ()isocóricas ()mióticas ()anisocóricas ()midriáticas

Escala Glasgow: () abertura ocular () comandos () resposta motora

INFORMAÇÕES GERAIS

Nome: Idade: Sexo: Registro:
 Endereço: Bairro: Cidade:
 CEP: Telefone:

Trauma Associado: ()sim ()não ()tórax ()abdome ()col. cervical
 () col. tóraco lombar ()membros ()face

Tomografia na Admissão(Marshall): H.S.A. ()sim ()não

Tipo de massa: () hematoma extra-dural ()hematoma subdural ()hematoma
 infra-parenquimatoso

Recebeu reposição de volume na admissão ()sim () não retirada:

Transfundido: ()sim ()não Data

Monitorização PIC : ()sim ()não Data início Data Retirada

Ventilação Mecânica: : ()sim ()não Data início Data Retirada

Traqueostomia: ()sim ()não Data

Coma Induzido : ()sim ()não Data início Data Retirada

Infecção Respiratória: ()sim ()não Insuficiência Renal: ()sim ()não

Sépsi: ()sim ()não Infecção Urinária: ()sim ()não

S.A.R.A.: ()sim ()não P.C.R.: ()sim ()não Data: Hora:

Sangue Bulbo-jugular: ()sim ()não Data:

Droga Vasoativa: ()sim ()não Data início Data Retirada

Óbito: ()sim ()não

Data de alta da UTI: Data de alta do Hospital:

ANEXO II

Termo de consentimento pós- informação (para familiar)

Estudo - Análise da relação entre estresse oxidativo e mortalidade em pacientes com traumatismo crânio encefálico grave

Está sendo realizado no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital Governador Celso Ramos um estudo para verificar fatores que influenciam na mortalidade de pacientes com traumatismo craniano. Entre estes fatores estão os radicais livres. Estas substâncias são produzidas normalmente em pequenas quantidades no corpo, ajudando em diversas funções. Em certas situações os radicais livres aumentam muito podendo prejudicar o organismo. O objetivo deste trabalho é determinar se os radicais livres são produzidos em maior quantidade em pacientes que sofreram traumatismo, para, no futuro, poder melhorar o tratamento destes pacientes.

Pra participar do estudo será necessário coletar, além dos exames normais determinados pelo seu médico, 5 ml de sangue a mais do que é coletado para exames de rotina, em três dias diferentes. A retirada deste sangue será feita com os exames de rotina, não sendo necessário punção venosa adicional.

Mesmo que o senhor decida não autorizar a participação no estudo, não haverá nenhum prejuízo no atendimento de seu familiar no hospital.

Declaro ter lido as informações sobre o estudo acima. Concordo em autorizar a participação de meu familiar _____ no estudo e a coleta de sangue para medir os radicais livres.

Estou de acordo que os resultados do estudo sejam publicados de forma anônima numa revista científica.

Florianópolis, ___ de ___ de 200_

Familiar responsável _____

AQ: 1

Mortality in Severe Traumatic Brain Injury: A Multivariate Analysis of 748 Brazilian Patients From Florianópolis City

Evandro Tostes Martins, MD, Marcelo Neves Linhares, MD, PhD, Daniel Santos Sousa, MD, Humberto Kruger Schroeder, MD, Jardel Meinerz, MD, Luís Antônio Rigo, MD, Melina Moré Bertotti, Jackson Gullo, Alexandre Hohl, MD, Felipe Dal-Pizzol, MD, PhD, and Roger Walz, MD, PhD

AQ: 2

Background: Traumatic brain injury (TBI) is a major cause of incapacity and mortality worldwide, with most of the burden occurring in low-income and middle-income countries. A number of clinical, demographic, and neurosurgical variables of patients with TBI were associated with their outcome.

Methods: We investigated the mortality of Brazilian patients with severe TBI at the time of discharge, using a multiple logistic regression analysis. Clinical, demographic, radiologic, and neurosurgical variables, and mortality at time of discharge of all consecutive patients ($n = 748$) with severe TBI (admission Glasgow scale ≤ 8) treated in our intensive care unit were analyzed. The variables were collected in a prospective manner between January 1994 and December 2003.

Results: Eighty-four percent ($n = 631$) of the patients were men. The mean age was 34.8 (± 16.3) years and the mortality was 33.3%. After the multiple logistic regression, the adjusted odds ratio (OR) for death was higher in older (>60 years) than younger (up to 30 years) patients (OR = 2.51, 95% confidence interval [CI] 1.31–4.79, $p = 0.006$). The mortality was also associated with sub-arachnoid hemorrhage (OR = 1.86, 95% CI = 1.23–2.81, $p = 0.003$) on computed tomography (CT) scan; admission Glasgow Scale of 3 or 4 in comparison to 7 or 8 (OR = 3.97, 95% CI = 2.49–6.31, $p < 0.001$); bilateral midriasis (OR = 11.52, 95% CI = 5.56–23.87, $p < 0.0001$), or anisocoria (OR = 2.65, 95% CI = 1.69–4.17, $p < 0.0001$) in comparison to isocoric pupils. There was a trend for higher mortality in patients with type

III injury on the Marshall classification of CT (OR = 3.63, 95% CI = 0.84–15.76, $p = 0.08$) than in patients with normal CT. Patients without thoracic trauma disclose higher mortality than patients with associated thoracic trauma do (OR = 2.02, 95% CI = 1.19–3.41, $p = 0.009$). The final model presented disclosed 76.9% of overall correct prediction with the survival and death predicted at 87.6% and 55.6%, respectively.

Conclusion: Age, CT findings, Glasgow coma scale, pupil examination, and the presence of thoracic trauma at admission were independently associated with mortality at the time of discharge in Brazilian patients with severe TBI.

Key Words: Severe traumatic brain injury, Prognostic models, Mortality, Logistic regression.

J Trauma. 2009;66:000–000.

Traumatic brain injury (TBI) is a critical public health problem that deserves the attention of the world's health community. TBI is the leading worldwide cause of morbidity and mortality of young people.¹ TBI is highly frequent in low-income and middle-income countries, including Brazil.²

There are few studies concerning the statistics of TBI in Brazil. Koizumi et al.³ estimated that in 1997 the mortality related to TBI in Sao Paulo City was between 26.2 and 39.3 per 100,000 inhabitants.

Diagnostic and therapeutic decisions are based on the patient's prognosis. Prognostic models are statistical models that combine two or more variables of patient's data to predict clinical outcome. Recently, the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI reported a series of articles derived from a cohort patients drawn from eight randomized controlled trials and three observational studies.^{4–8} The International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI study showed that age, Glasgow coma scale (GCS), pupil response, and computed tomography (CT) characteristics are the most powerful independent prognostic variables for the outcome measured 6 months after injury.⁷

Perel et al.² analyzed 31 articles published since 1990 that gave an overall prognostic estimation for patients with TBI combining the predictive information using logistic regression. Similar analyses were performed by Mushkudiani et al.⁹ They suggested that studies of prognostic models in TBI need better description of the measurement and validity of variables included in the model, large sample sizes, adequate handling of continuous variables and missing data, assessment

Submitted for publication March 31, 2008.

Accepted for publication July 22, 2008.

Copyright © 2009 by Lippincott Williams & Wilkins

From the Unidade de Terapia Intensiva (E.T.M., J.M., L.A.R.), Hospital Governador Celso Ramos; Departamento de Clínica Médica (E.T.M., M.N.L., H.K.S., M.M.B., J.G., A.H., R.W.), Núcleo de Pesquisas em Neurologia Experimental e Clínica (NUPNEC-UFSC), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Serviço de Neurocirurgia (M.N.L., D.S.S.), Hospital Governador Celso Ramos; Departamento de Cirurgia (M.N.L.), UFSC, Florianópolis; and Laboratório de Laboratório de Fisiopatologia Experimental (F.D.P.), Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brazil.

Supported by CNPq (Brazilian Council for Scientific and Technologic Development, Brazil), FAPESC (Foundation for Scientific Research and Technology of Santa Catarina State). The FEESC (Foundation for Education and Engineering of Santa Catarina) supported the technician work of Shumai Deguer from The Cyclops Project, UFSC.

Address for reprints: Roger Walz, MD, PhD, NUPNEC, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, 3 andar, Universidade Federal de Santa Catarina—UFSC, Campus Universitário, Trindade, Florianópolis, 88.040-970, SC, Brazil; email: rogerwalz@hotmail.com.

DOI: 10.1097/TA.0b013e318187acee

Volume 66 • Number 6

1

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
 <zjs;Original Article> • <zjss;Original Article> • <zdoi;10.1097/TA.0b013e318187acee>

of interaction in the multivariable analysis, clear description of the calculation of the prognostic score, external validation, and adequate report of model performance measures.^{2,9} The authors also point out the necessity of studies including populations from low-income and middle-income countries, where most of the burden of TBI occurs.²

There is no prospective study in Brazil concerning prognostic estimation of patients with TBI. Here, we investigated the mortality of patients with severe TBI at the time of discharge using multiple logistic regression analysis.

PATIENTS AND METHODS

We included 748 consecutive patients with severe TBI admitted to the intensive care unit of the Hospital Governador Celso Ramos between January 1, 1994 and December 31, 2003. This is a public reference hospital for TBI covering a population of approximately 1 million, in the metropolitan area of Florianopolis city. The neurosurgical team and most staffs of the intensive care unit were essentially the same during all the time of study.

Inclusion criteria were GCS score 8 or lower after acute neurosurgical resuscitation, or deterioration to that level within 48 hours of impact and admission to the intensive care unit. Victims of gunshot injury and patients who evolved to brain death before 24 hours of admission were excluded.

Death at the time of discharge was the primary endpoint. Secondary endpoint was not evaluated. The independent variables analyzed were age, sex, cause of TBI, admission GCS, CT findings, presence of associated trauma (face, spinal, thorax, abdomen or limbs), admission glucose levels, and pupil examination. Face trauma included isolated or combined skin lacerations, visible hematoma, and eye lesions. Patients with limb fractures or major articulation lesions of limbs were classified as having limb trauma. Vertebral fractures with or without spinal cord-associated injury were classified as spinal trauma. Isolated or combined lung contusion, pneumothorax, or hemothorax were considered thoracic trauma. Isolated or combined pneumoperitoneum, hemoperitoneum, or visceral lesions were considered as having abdominal trauma. Brain CT findings were classified in the six categories according to Marshall et al.^{10,11} Patients with isolated brain stem lesion on CT were classified as another category. Patients showing brain stem lesions associated with encephalic mass effect lesion (Marshall CT classification other than type I or II) were classified according to the Marshall classification only. The presence of traumatic subarachnoid hemorrhage was another independent variable. CT analysis was performed by one of researchers (ETM) and confirmed by another one, when necessary. Most of these isolated or combined variables have been proved to be associated with TBI outcome in the previous earlier studies and were included.^{1,2,12-15}

The year of admission was included as an independent variable to control possible effects of the learning curve, CT resolution, and changes in the protocol treatment, occurring

during the study period that could modify the outcome. The clinical, demographic, radiologic, and neurosurgical variables were prospectively collected using the research protocol by one investigator (ETM). In 63 cases, the admission serum glucose levels were obtained retrospectively by two investigators (LAR and JM). Age was not confirmed in six patients. Admission levels of glucose were not measured in six patients. CT Marshall Scale was not evaluated in one patient. Six patients had ocular trauma and pupils were not adequately evaluate.

Statistical Analysis

Univariate analysis was performed to investigate the association between the independent variables and the mortality at time of discharge. Continuous variables were analyzed by Student's *t* test. Categorical variables were analyzed by binary logistic regression. The continuous variables were also categorized to be analyzed by binary logistic regression. The magnitude of association between death and the independent variables was measured by the odds ratio (OR) and respective 95% confidence interval (CI) estimated by unconditional logistic regression.

To identify variables that were independently associated with death we performed a multiple logistic regression using the forward conditional method. The probability of stepwise entry was 0.05 and removal was 0.10. The classification cutoff was 0.5 with maximum iterations of 20. "p" levels lower than 0.01 were considered significant. This more stringent criterion for the "p" level of significance was based on the Bonferroni adjustment for multiple tests.¹⁶ Statistical analysis was performed using the SPSS program 10.0 (Chicago, IL).

RESULTS

Eighty-four percent (n = 631) of patients were men. The mean age of patients was 34.8 (±16.3) years and the overall mortality was 33.3%. The causes of TBI were road accident (30.1%), automobile accident (23%), fall (12.8%), motorcycle accident (24.3%), aggression (3.7%), bicycle accident (3.2%), others (2.8%).

Results of the univariate prognostic analysis are shown in Table 1. There were no associations between death at time of discharge and associated spine injury, abdominal trauma, or gender. There was a trend for lower mortality of patients with TBI related to automobile accidents. The mortality was associated with old age, higher glucose levels, Marshall CT classification of type III injury, nonevacuated lesions or presence of traumatic sub-arachnoid hemorrhage on CT, absence of face or thoracic trauma, lower scores in the admission GCS, and anisocoric or midriatic pupils. The mortality was higher in the years between 1994 and 1997 than between 2001 and 2003.

Results of multiple logistic regressions are shown in Table 2. The adjusted OR for death was higher in older patients (>60 years) in comparison to younger patients (up to 30 years) (OR = 2.51, 95% CI = 1.31-4.79, p = 0.006). The

AQ: 3

TLAQ:4

TLAQ:5

Table 1 Death of Patients With Severe Head Injury at Time of Discharge According to Clinical, Demographic, Radiologic, and Neurosurgical Variables

Variables	All Patients, N = 748 (%)	Outcome		Crude OR (95% CI)	P
		Survivors, n = 409 (54.7%)	Death, n = 249 (33.3%)		
Gender					
Male	631 (84.4)	428 (67.8)	203 (32.2)	1.0	
Female	117 (15.6)	71 (60.7)	46 (39.3)	1.36 (0.91-2.05)	0.13
Age (yr)[†]					
Mean (\pm SD)	34.8 (\pm 16.3)	33.04 (\pm 15.5)	36.16 (17.6)	NA	0.01
12-30	391 (52.7)	270 (69.0)	121 (31.0)	1.0	
31-45	167 (25.2)	124 (68.3)	63 (33.7)	1.13 (0.78-1.64)	0.51
46-60	94 (12.7)	62 (65.9)	32 (34.1)	1.15 (0.71-1.88)	0.56
Higher than 60	70 (9.4)	39 (55.7)	31 (44.3)	1.77 (1.06-2.98)	0.03
Glucose[†]					
Mean (\pm SD)	163.9 (65.5)	156.8 (55.9)	178.2 (79.5)		<0.0001
61-110	93 (12.4)	85 (69.9)	28 (30.1)	1.0	
111-220	516 (69)	357 (69.2)	159 (30.8)	1.03 (0.64-1.67)	0.89
221-300	96 (12.8)	55 (57.3)	41 (42.7)	1.73 (0.95-3.15)	0.07
>300	27 (3.6)	11 (40.7)	16 (59.3)	3.38 (1.39-8.19)	0.007
<60	10 (1.3)	6 (60)	4 (40)	1.55 (0.40-5.91)	0.51
Year of the attendance					
2003-2002	132 (17.7)	101 (76.6)	31 (23.3)	1.0	
2001-2000	142 (19.0)	100 (70.4)	42 (29.6)	1.38 (0.80-2.37)	0.24
1999-1998	133 (17.8)	94 (70.7)	39 (29.3)	1.36 (0.78-2.38)	0.27
1997-1996	162 (21.7)	105 (64.8)	57 (35.2)	1.78 (1.07-2.99)	0.03
1995-1994	178 (23.8)	98 (55.1)	80 (44.9)	2.68 (1.63-4.42)	0.001
Cause of TBI					
Road accident	225 (30.1)	143 (63.6)	82 (36.4)	1.0	
Automobile accident	172 (23.0)	123 (71.5)	49 (28.5)	0.69 (0.45-1.07)	0.09
Falls	96 (12.8)	52 (54.2)	44 (45.8)	1.47 (0.91-2.40)	0.12
Motorcycle accident	182 (24.3)	129 (70.3)	54 (29.7)	0.74 (0.48-1.12)	0.15
Agression	28 (3.7)	21 (75.0)	7 (25.0)	0.58 (0.24-1.43)	0.24
Bicycle accident	24 (3.2)	16 (66.7)	8 (33.3)	0.87 (0.36-2.13)	0.76
Others	21 (2.8)	16 (76.2)	5 (23.8)	0.55 (0.19-1.54)	0.25
Marshall CT classification[†]					
Type I injury	22 (2.9)	19 (86.4)	3 (13.6)	1.0	
Type II injury	175 (23.4)	145 (82.9)	30 (17.1)	1.31 (0.96-4.71)	0.88
Type III injury	172 (23.0)	107 (62.2)	65 (37.8)	3.84 (1.10-13.51)	0.03
Type IV injury	58 (7.8)	19 (32.8)	39 (67.2)	13.0 (3.42-49.42)	<0.001
Evacuated mass lesion	240 (32.1)	154 (64.2)	86 (35.8)	3.54 (1.02-12.29)	0.05
Nonevacuated lesion	30 (4.0)	14 (46.7)	16 (53.3)	7.24 (1.76-29.75)	0.006
Brainstem lesion	50 (6.7)	41 (82.0)	9 (18.0)	1.39 (0.34-5.73)	0.65
Sub-arachnoids hemorrhage					
No	481 (64.3)	340 (70.7)	141 (29.3)	1.0	
Yes	267 (35.7)	159 (59.6)	108 (40.4)	1.64 (1.20-2.24)	0.002
Associated trauma					
Yes	323 (43.2)	234 (72.4)	89 (27.6)	1.0	
No	425 (56.8)	265 (62.4)	160 (37.6)	1.58 (1.16-2.17)	0.004
Associated trauma type					
Face					
Yes	108 (14.4)	82 (75.9)	26 (24.1)	1.0	
No	640 (85.6)	417 (65.2)	223 (34.8)	1.69 (1.05-2.70)	0.03
Cervical spine					
Yes	27 (3.6)	20 (74.1)	7 (25.9)	1.0	
No	721 (96.4)	479 (66.4)	242 (33.6)	1.44 (0.80-3.48)	0.41
Dorsal-lombar spine					
Yes	7 (0.9)	4 (57.1)	3 (42.9)	1.0	
No	741 (99.1)	485 (66.8)	246 (33.2)	0.66 (0.47-2.98)	0.59
Thorax					
Yes	141 (18.9)	109 (77.3)	32 (22.7)	1.0	
No	607 (81.1)	390 (64.3)	217 (35.7)	1.89 (1.24-2.91)	0.003

Table 1 Death of Patients With Severe Head Injury at Time of Discharge According to Clinical, Demographic, Radiologic, and Neurosurgical Variables (continued)

Variables	All Patients, N = 748 (%)	Outcomes		Crude OR (95% CI)	p
		Survivors, n = 400 (%)	Death, n = 249 (%)		
Abdominal					
No	678 (90.6)	456 (67.3)	222 (32.7)	1.0	
Yes	70 (9.4)	43 (61.4)	27 (38.6)	1.29 (0.78–2.14)	0.32
Limbs					
Yes	204 (27.3)	146 (71.6)	58 (28.4)	1.0	
No	544 (72.7)	353 (64.9)	191 (35.1)	1.36 (0.96–1.94)	0.08
Others					
No	740 (98.9)	495 (66.9)	245 (33.1)	1.0	
Yes	8 (1.1)	4 (50.0)	4 (50.0)	2.02 (0.50–8.15)	0.32
Glasgow Coma Scale					
7 or 8	311 (41.6)	255 (82.0)	56 (18.0)	1.0	
5 or 6	192 (25.7)	135 (70.3)	57 (29.7)	1.93 (1.26–2.94)	<0.0001
3 or 4	243 (32.5)	109 (44.4)	135 (55.6)	5.69 (3.87–8.36)	<0.0001
Pupils [‡]					
Isocoric	283 (37.8)	239 (84.4)	44 (15.6)	1.0	
Miotic	30 (4.0)	23 (76.7)	7 (23.3)	2.00 (0.79–5.04)	0.27
Anisocoric	347 (46.4)	216 (62.2)	131 (37.8)	3.29 (2.23–4.86)	<0.00001
Midiatic	83 (11.1)	17 (20.5)	66 (79.5)	21.09 (11.32–39.30)	<0.00001

* Age was not confirmed in six cases.

† Glucose were not measured in the admission in six patients.

‡ Tomographic Marshall scale was not evaluated in one patient.

§ Six patients had ocular trauma and pupils were not adequately evaluated.

mortality was also associated with sub-arachnoid hemorrhage (OR = 1.86, 95% CI = 1.23–2.81, $p = 0.003$) on CT scan; Glasgow Scale of 3 or 4 in comparison to 7 or 8 (OR = 3.97, 95% CI = 2.49–6.31, $p < 0.001$); pupil examination with bilateral midriasis (OR = 11.52, 95% CI = 5.56–23.87, $p < 0.0001$) or anisocoric (OR = 2.65, 95% CI = 1.69–4.17, $p < 0.0001$) in comparison to isocoric pupils. The mortality was also associated with year of attendance between 1994 and 1995 (OR = 3.17, 95% CI = 1.71–5.88, $p < 0.0001$) or 1996 and 1997 (OR = 2.17, 95% CI = 1.16–4.04, $p = 0.01$) in comparison to 2002 to 2004. There was a trend for higher mortality in patients with type III injury on the Marshall CT classification (OR = 3.63, 95% CI = 0.84–15.76, $p = 0.08$) than in patients with normal CT. Patients without thoracic trauma disclosed higher mortality than patients with associated thoracic trauma did (OR = 2.02, 95% CI = 1.19–3.41, $p = 0.009$). The final model presented in Table 2 disclosed 76.9% of overall correct prediction. Survival and death were correctly predicted in 87.6% and 55.6%, respectively.

DISCUSSION

The present work demonstrates that old age, CT findings, GCS, pupil examination, and presence of thoracic trauma at admission of patients with severe TBI are independently associated with mortality at time of discharge. There are few previous prospective studies with similar large sample of cases in the medical literature, and this is the first prospective study of patients with TBI in Brazil. The simplicity and objectiveness of the applied research protocol, the prospec-

tive data collection by one single researcher, and the maintenance of almost the same medical staff involved with the patients' care support the internal validity of the study. Replication of this model in other populations is desirable to determine its external validity. Although some differences in race distribution can be observed among different Brazilian regions, we believe, considering the socio-economic status, gender, age, and the mechanisms of TBI, that our findings probably disclose an external validity for other populations in Brazil. In our sample, there are no victims of gunshot injury, which are important causes of TBI in the favelas of big Brazilian cities. We believe this is an important variable to be investigated in further studies with other specific populations.

The final model presented here is user friendly; however, its overall prediction capacity needs to be improved. The inclusion of other clinical or laboratorial variables, such as the presence and treatment of hemodynamic instability, hypoxia, anemia, fever, seizures, infections, elevated intracranial pressure, renal, hepatic, or respiratory failure, would certainly improve the accuracy of our model. These abnormalities can occur at admission or even during patient care. It has been recently identified that much of the brain damage after TBI develops over time with the primary injury initiating a secondary injury cascade made up of deleterious pathophysiological and biochemical reactions.^{1,17} Some neurochemical signals related to TBI may activate both neuroprotective and neurotoxic pathways,^{18,19} depending on the final effects on the complex biochemical network modulation at the cellular level.^{20,21} Identification of these biochemical markers and

Table 2 Final Model of Multiple Logistic Regression That Better Explain the Mortality of Patients With Severe Head Injury at Time of Discharge

Variables	All Patients, N = 748 (%)	Outcome		Adjusted OR* (95% CI)	P
		Survivors, n = 409 (%)	Death, n = 249 (%)		
Age (yr) [†]					
Mean (\pm SD)	34.6 (\pm 16.3)	33.04 (\pm 15.5)	36.16 (17.6)	NA	0.01
12–30	391 (52.7)	270 (69.0)	121 (31.0)	1.0	
31–45	187 (25.2)	124 (66.3)	63 (33.7)	1.05 (0.66–1.67)	0.84
46–60	94 (12.7)	62 (65.9)	32 (34.1)	1.61 (0.90–2.88)	0.11
Higher than 60	70 (9.4)	39 (55.7)	31 (44.3)	2.51 (1.31–4.84)	0.006
Year of the attendance					
2002–2003	132 (17.7)	101 (76.6)	31 (23.3)	1.0	
2001–2000	142 (19.0)	100 (70.4)	42 (29.6)	1.00 (0.51–1.98)	0.99
1999–1998	133 (17.8)	94 (70.7)	39 (29.3)	1.15 (0.59–2.25)	0.68
1997–1996	162 (21.7)	105 (64.8)	57 (35.2)	2.17 (1.16–4.04)	0.01
1995–1994	178 (23.8)	98 (55.1)	80 (44.9)	3.17 (1.71–5.88)	<0.0001
Marshall scale (CT) [‡]					
Type I injury	22 (2.9)	19 (86.4)	3 (13.6)	1.0	
Type II injury	175 (23.4)	145 (82.9)	30 (17.1)	0.55 (0.13–2.23)	0.40
Type III injury	172 (23.0)	107 (62.2)	65 (37.8)	1.05 (0.26–4.21)	0.94
Type IV injury	58 (7.8)	19 (32.8)	39 (67.2)	3.63 (0.84–15.76)	0.08
Evacuated mass lesion	240 (32.1)	154 (64.2)	86 (35.8)	0.81 (0.21–3.16)	0.76
Nonevacuated mass lesion	30 (4.0)	14 (46.7)	16 (53.3)	3.18 (0.66–15.26)	0.15
Brainstem lesion	50 (6.7)	41 (82.0)	9 (18.0)	0.34 (0.07–1.60)	0.17
Sub-arachnoid hemorrhage					
No	461 (64.3)	340 (70.7)	141 (29.3)	1.0	
Yes	267 (35.7)	159 (59.6)	108 (40.4)	1.86 (1.23–2.81)	0.003
Thoracic trauma					
Yes	141 (18.8)	109 (77.3)	32 (22.7)	1.0	
No	607 (81.1)	390 (64.3)	217 (35.7)	2.02 (1.19–3.41)	0.009
Glasgow Coma Scale					
7 or 8	311 (41.6)	255 (82)	56 (18)	1.0	
5 or 6	192 (25.7)	135 (70.3)	57 (29.7)	1.68 (1.03–2.75)	0.04
3 or 4	243 (32.5)	108 (44.4)	135 (55.6)	3.97 (2.49–6.31)	<0.0001
Pupils [§]					
Isocorics	283 (37.8)	239 (84.4)	44 (15.6)	1.0	
Miotics	30 (4.0)	23 (76.7)	7 (23.3)	1.47 (0.53–4.07)	0.40
Anisocorics	347 (46.4)	216 (62.2)	131 (37.8)	2.65 (1.89–4.17)	<0.0001
Midiatics	83 (11.1)	17 (20.5)	66 (79.5)	11.24 (5.42–23.30)	<0.0001

* Indicate the magnitude of association among each categorical variables and death independently of imbalances in the distribution of the other clinical, demographic, radiologic, and neurosurgical variables studied.

[†] Age was not confirmed in six cases.

[‡] Tomographic Marshall scale was not evaluated in one patient.

[§] Six patients had ocular trauma and pupils were not adequately evaluated.

their association with clinical, laboratorial, radiologic, and neurosurgical variables are an important scientific challenge in the identification of prognostic markers and possible therapeutic targets in TBI.

Several patients who survive severe or even moderate TBI evolve with significant impairment in quality of life. The development of prognostic models to predict the level of quality of life of patients with different levels of TBI, including cases of severe, moderate, or even slight injury, are clinically relevant. To our knowledge, there is no study in literature about prognostic models for predicting quality of life, neuropsychological, or psychiatric consequences after TBI.

In the present study, the initial association between glucose levels at admission and mortality was not confirmed after the multiple logistic regression analysis, indicating that

this was a confound bias because of imbalances of other variables analyzed. We cannot exclude that modifications in glucose levels during patient care might be associated with the prognosis. The association between thoracic trauma and lower mortality was also an intriguing finding and it remains to be confirmed in other populations. Patients with associated thoracic trauma could have a dissipated impact all over the body and, consequently, a lower energy impact on the head. However, if lower brain impact was the cause of lower mortality in patients with thoracic trauma, this was not associated with bad GCS and pupil examination as supported by the multiple logistic regression analysis. We believe this may be a confound bias related to early airway support applied to patients who present lung contusion, pneumothorax, or hemothorax. This variable was not adequately controlled in our

analysis. If this hypothesis is correct, one can conclude that ventilation support needs to be indicated early in selected cases. In these patients, complications related to mechanical ventilation will be supplanted by the supposed neuroprotection provided by early ventilation support. This is currently being evaluated by our research group.

The mortality of patients with brain stem lesion was similar to that observed in patients with normal CT (Table 2), an unexpected finding that needs to be interpreted with caution. We believe that lower sensitivity of CT to detect brain stem lesions was a probable confounding bias for this finding, unable to be controlled in the present study.²²

In one decade (between 1994 and 2003), the mortality of patients admitted with severe TBI was three times lower (Table 2) probably due to better quality of diagnosis and treatment by our health care team, including the prehospital assistance, which also improved along. Interestingly, the population and the number of vehicles increased in the metropolitan region covered by our hospital, but the number of patients with severe TBI admitted to our hospital decreased around 25% (Table 2). The most significant drop was observed in the years 1997 and 1998. These findings can be explained by the implementation of more severe traffic laws in Brazil as well as the obligatory use of seatbelts for all car passengers, and helmets for motorcycle users, in 1997. The number of accidents, and consequently of patients admitted with severe TBI, may have also dropped due to the modernization finished in 1997 of one of the busiest Brazilian highways that run through the metropolitan area of Florianópolis.

Here, we demonstrated that age, CT findings, GCS, pupil examination, and the absence of thoracic trauma at admission are independently associated with mortality at time of discharge in a sample of Brazilian patients. Our findings support the obvious inference that modernization of highways and the obligatory use of seatbelts and helmets contribute to decrease the number and severity of TBI.

Improvement in this prediction model and its replication in other populations are necessary to determine its external validity. The development of prognostic models to predict the level of cognitive impairment, development of psychiatric illness and their effect on quality of life after severe, moderate, or even slight TBI will be clinically relevant.

REFERENCES

1. Marion DW, Shartz MC, Tyler-Kabara EC. Trauma of the nervous system. Craniocerebral trauma. In: Bradley WG, Daroff RB, Fesicel GM, Jankovic J, eds. *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia, PA: Butterworth Heinemann; 2004:1127-1147.
2. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2006;6:38.
3. Koizumi MS, Lebrao ML, Mello-Jorge MH, Primerano V. [Morbidity and mortality due to traumatic brain injury in Sao Paulo City, Brazil, 1997.] *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58:81-89.
4. Maas AI, Steyerberg EW, Butcher I, et al. Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007; 24:303-314.
5. Marmarou A, Lu J, Butcher I, et al. Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. *J Neurotrauma*. 2007; 24:270-280.
6. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007;24:287-293.
7. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007;24:329-337.
8. Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007;24:315-328.
9. Mushkudiani NA, Hakkkelhoven CW, Hernandez AV, et al. A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:331-343.
10. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg*. 1991;75:S14-S20.
11. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma*. 1992;9(suppl 1):S287-S292.
12. Eisenberg HM, Gary HE Jr, Aldrich EF, et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg*. 1990;73:688-698.
13. Foulkes MA, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Marshall LF, and the Traumatic Coma Data Bank Research Group. The Traumatic Coma Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *J Neurosurg*. 1991;75:S8-S13.
14. Marshall LF, Becker DP, Bowers SA, et al. The National Traumatic Coma Data Bank. Part 1: Design, purpose, goals, and results. *J Neurosurg*. 1983;59:276-284.
15. Marshall LF, Toole BM, Bowers SA. The National Traumatic Coma Data Bank. Part 2: Patients who talk and deteriorate: implications for treatment. *J Neurosurg*. 1983;59:285-288.
16. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*. 1998;316:1236-1238.
17. Raghupathi R. Cell death mechanisms following traumatic brain injury. *Brain Pathol*. 2004;14:215-222.
18. Ikonomidou C, Turski L. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? *Lancet Neurol*. 2002;1:383-386.
19. Papadia S, Soriano FX, Leveille F, et al. Synaptic NMDA receptor activity boosts intrinsic antioxidant defenses. *Nat Neurosci*. 2008; 11:476-487.
20. Bhalla US, Iyengar R. Emergent properties of networks of biological signaling pathways. *Science*. 1999;283:381-387.
21. Weng G, Bhalla US, Iyengar R. Complexity in biological signaling systems. *Science*. 1999;284:92-96.
22. Mannion RJ, Cross J, Bradley P, et al. Mechanism-based MRI classification of traumatic brainstem injury and its relationship to outcome. *J Neurotrauma*. 2007;24:128-135.

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

- 1º. Análise quanto à forma;
- 2º. Quanto ao conteúdo;
- 3º. Apresentação oral;
- 4º. Material didático utilizado na apresentação;
- 5º. Tempo de apresentação:
15 minutos para o aluno;
05 minutos para cada membro da Banca;
05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA
2. CONTEÚDO
3. APRESENTAÇÃO ORAL
4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____