



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE MARCADORES
DE PEROXIDAÇÃO DE LIPÍDEOS E PROTEÍNAS E A
MORTALIDADE DE PACIENTES COM TRAUMATISMO CRÂNIO
ENCEFÁLICO GRAVE**

ALEXANDRE HOHL

Orientador: Prof. Dr. Roger Walz
Departamento de Clínica Médica, CCS

FLORIANÓPOLIS
2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE MARCADORES
DE PEROXIDAÇÃO DE LIPÍDEOS E PROTEÍNAS E A
MORTALIDADE DE PACIENTES COM TRAUMATISMO CRÂNIO
ENCEFÁLICO GRAVE**

ALEXANDRE HOHL

Orientador: Prof. Dr. Roger Walz
Departamento de Clínica Médica, CCS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Neurociências da
Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à
obtenção de grau de **Mestre**.

FLORIANÓPOLIS
2009

ALEXANDRE HOHL

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE MARCADORES
DE PEROXIDAÇÃO DE LIPÍDEOS E PROTEÍNAS E A
MORTALIDADE DE PACIENTES COM TRAUMATISMO CRÂNIO
ENCEFÁLICO GRAVE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção de grau de **Mestre**.

Aprovado pela Banca Examinadora em 13 de fevereiro de 2009.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Roger Walz – Departamento de Clínica Médica, CCS – UFSC
Orientador

Prof. Dr. Rui Daniel S. Prediger – Departamento de Farmacologia, CCB – UFSC

Prof. Dr. Rodrigo Bainy Leal – Departamento de Bioquímica, CCB – UFSC

Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol – UNESC (suplente)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Roger Walz, pelo constante incentivo e confiança, sempre indicando a direção a ser tomada nos momentos de maior dificuldade.

Aos colegas do Núcleo de Pesquisas em Neurologia Experimental e Clínica da UFSC (NUPNEC) pelo trabalho em equipe realizado nestes últimos três anos. Particularmente, agradeço ao Jackson da Silva Gullo e a Melina Moré Betotti pelo árduo trabalho de coleta de sangue e dados dos pacientes traumatizados.

Ao grupo de pesquisa do Laboratório de Fisipatologia Experimental da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, liderado pelo Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol, pela realização das dosagens de estresse oxidativo.

Aos familiares e responsáveis dos pacientes com TCE que consentiram com as coletas de sangue para a pesquisa num momento de tamanha dor e sofrimento.

E... Especialmente a toda minha família que sempre acreditou e apoiou o meu trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	i
LISTA DE ABREVIATURAS	ii
RESUMO	iv
ABSTRACT.....	v
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO (TCE): UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA.....	01
1.2 CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO DO TCE.....	02
1.3 MECANISMOS DE LESÃO NO TCE.....	05
1.4 ESTRESSE OXIDATIVO NO TCE.....	08
1.5 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS E TCE.....	16
2. OBJETIVO.....	21
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	22
3.1 PACIENTES.....	22
3.2 COLETA DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS.....	22
3.3 VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	23
3.4 ANÁLISE DA PEROXIDAÇÃO DE LIPÍDEOS E DE PROTEÍNAS.....	24
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
3.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	26
4. RESULTADOS.....	27
5. DISCUSSÃO.....	29
6. CONCLUSÕES.....	34
REFERÊNCIAS	39
APÊNDICE A – Protocolo de coleta – TCE – NUPNEC-UFSC.....	46
APÊNDICE B – Produção Científica no Período do Mestrado.....	49

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Classificação do Traumatismo Crânio Encefálico (TCE).....	03
Quadro 2. Escala de Coma de Glasgow (ECG).....	04
Quadro 3. Classificação de TCE baseada na Tomografia Computadorizada (TC).....	05
Figura 1. Camadas eletrônicas do Oxigênio (número atômico 8).....	09
Figura 2. Redução tetravalente do oxigênio molecular (O_2) na mitocôndria até a formação de água (H_2O).....	10
Figura 3. Reação de Fenton.....	10
Figura 4. Sumário das reações das ERO's em resposta à hipóxia/isquemia.....	11
Tabela 1. Mortalidade e variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e neurocirúrgicas de pacientes com TCE grave no momento da alta hospitalar.....	35
Tabela 2. Mortalidade e níveis plasmáticos de TBARS e Proteínas (grupo carbonil) no momento da alta hospitalar.....	36
Tabela 3. Parâmetros clínicos e laboratoriais no momento da primeira coleta de sangue.....	37
Tabela 4. Modelo de regressão logística que melhor explica a associação entre variáveis independentes e a mortalidade no momento da alta hospitalar.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Ácido Aracdônico
AMPA	Aminohidroximetilisoaxasolepropiónico
ATP	Trifosfato de adenosina
ATPase	Enzima que degrada o ATP
COX	Ciclo-oxigenase
DETRAN	Departamento Estadual de Trânsito
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	Ensaio Imunoenzimático Indireto
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
ERO's	Espécies Reativas de Oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
Fe²⁺	Íon ferroso
GSH	Glutationa reduzida
H₂O₂	Peróxido de Hidrogênio
HGCR	Hospital Governador Celso Ramos
HSA	Hemorragia Subaracnoídea
IL	Interleucina
iNOS	Óxido nítrico sintase induzida
MAO	Monoaminoxidase
NADPH	Fosfato de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo
NMDA	N-metil-D-aspartato
nNOS	Óxido nítrico sintase neuronal
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
NUPNEC	Núcleo de Pesquisas em Neurologia Experimental e Clínica da UFSC
O₂⁻	Ânion superóxido
ONOO⁻	Peroxinitrito
PIC	Pressão Intracraniana
PCR	Parada Cardiorespiratória
RNM	Ressonância Nuclear Magnética

SARA	Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto
SINETRAN	Sindicato dos Trabalhados do Detran
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido dismutase
TBARS	Substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico
TC	Tomografia Computadorizada
TCE	Traumatismo crânio encefálico
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UNESC	Universidade do Extremo Sul Catarinense
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

RESUMO

Introdução: O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é a principal causa de morte e incapacidade em pessoas jovens. Estudos experimentais indicam que o estresse oxidativo está envolvido em lesões do SNC devido ao TCE. A associação entre biomarcadores de lesão relacionados ao estresse oxidativo, como a peroxidação de lipídeos e proteínas, e o prognóstico do TCE em humanos é um ponto controverso na literatura médica.

Objetivo: Determinar a existência ou não de associação entre os níveis plasmáticos de biomarcadores de peroxidação de lipídeos e de proteínas e a mortalidade precoce de pacientes com TCE grave.

Métodos: Analisou-se a associação entre mortalidade e variáveis clínicas, neurocirúrgicas e medidas plasmáticas de marcadores de peroxidação de lipídeos (TBARS) e proteínas (grupos carbonil) após 12, 30 e 70 horas após o traumatismo de 79 pacientes consecutivos vítimas de TCE.

Resultados: A média de idade dos pacientes foi 34,8 anos. Oitenta e seis por cento eram do sexo masculino e 35,4% morreram. Após a regressão logística múltipla binária, o *odds ratio* (OR) ajustado para óbito foi 3,5 vezes maior nos pacientes com escore na ECG de admissão menor que 5 (OR ajustado = 3,57, CI 95% 1,03 – 12,37, $p = 0,04$) em comparação com escores na ECG maiores. Os pacientes com pupilas midriáticas na admissão apresentaram mortalidade 20 vezes maior do que pacientes com pupilas isocóricas (OR = 20,52, CI 95% 2,37 – 177,8, $p = 0,006$). Os pacientes com pupilas anisocóricas apresentaram uma tendência de mortalidade 2 vezes maior em comparação aos pacientes com pupilas isocóricas (OR = 2,52, CI 95% 0,7 – 9,12, $p = 0,15$). Os níveis plasmáticos de glicose ≥ 150 mg/dL nas primeiras 12 horas após o TCE foram associados com uma mortalidade 3,5 vezes maior em comparação aos pacientes com glicemias entre 70 e 149 mg/dL (OR = 3,49, CI 95% 1,06 – 11,48, $p = 0,04$). Os níveis plasmáticos de TBARS e proteínas (grupo carbonil) não estão associados com a mortalidade precoce em pacientes com TCE grave.

Conclusão: Os níveis plasmáticos de carbonil e de TBARS, 12, 30 e 70 horas após o TCE, não estão associados à mortalidade no momento da alta hospitalar. Estudos avaliando aspectos de qualidade de vida, cognição e alterações psiquiátricas podem demonstrar uma associação entre os parâmetros de estresse oxidativo e a sobrevida a longo prazo.

Palavras-chave: traumatismo crânio encefálico, mortalidade, estresse oxidativo.

ABSTRACT

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is the most common cause of death and incapacity in young people. Experimental studies demonstrate that oxidative stress is an important mechanism involved in the CNS lesions due to TBI. The association between biomarkers of lesions related to oxidative stress including lipids and proteins peroxidation and the prognosis of TBI in humans remain inconclusive in the medical literature.

Objectives: To investigate the association of plasma levels of lipid and protein peroxidation biomarkers and the mortality of patients with severe TBI at the hospital discharge time.

Methods: We analyzed the association between mortality and clinical, neurosurgical variables, plasma levels of TBARS and carbonyl proteins measured in the first 12, 30 and 70 hours after the severe TBI in 79 patients admitted at the intensive care unit.

Results: The mean age of patients were 34.8 years. Eighty six percent were male and 35.4% died. After the binary multiple logistic regression, the adjusted odds ratio for death was 3.5 times greater in patients with admission Coma Glasgow Scale lower than 5 (adjusted OR 3.57, CI 95% 1.03 – 12.37, $p = 0.04$) in comparison to higher CGS scores. Patients with admission midrictic pupils had 20 times greater mortality than patients with isocoric pupils (OR = 20.52, CI 95% 2.37 – 177.8, $p = 0.006$). Patients with anisocoric pupils showed a nonsignificant trend for 2 times greater mortality in comparison to isocoric patients (OR 2.52, CI 95% 0.7 – 9.12, $p = 0.15$). The serum glucose ≥ 150 mg/dL in the first 12 hours after trauma were 3.5 times greater association with death in comparison to patients with glucose levels between 70 and 149 mg/dL (OR 3.49, CI 95% 1.06 – 11.48, $p = 0.04$). The plasma TBARS and protein carbonyl levels were not associated to early mortality in severe head injury.

Conclusions: Plasma TBARS and protein carbonyl levels at 12, 30 and 70 hours after severe TBI are not associated to mortality at time of discharge. The association between serum levels of oxidative stress parameters and long-term recovery including the cognitive, psychiatric and quality of life aspects remain to be investigated.

Key words: Traumatic brain injury; prognosis; oxidative stress.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Traumatismo crânio-encefálico: um problema de saúde pública

Os traumatismos são muito frequentes e constituem um problema social e de saúde pública (Bruns e Hauser, 2003),(Pineda *et al.*, 2004),(Leon-Carrion *et al.*, 2005),(Graham e Cardon, 2008). Tanto no Brasil como nos Estados Unidos da América (EUA) e em outros países desenvolvidos, são a principal causa de morte em pessoas com menos de 45 anos de idade (Ghajar, 2000),(Bruns e Hauser, 2003),(Graham e Cardon, 2008) e os sobreviventes frequentemente têm sequelas físicas, cognitivas, psiquiátricas e psicológicas (Mazaux e Richer, 1998), (Schwarzbold *et al.*, 2008). Aproximadamente metade das mortes por TCE ocorre no local do acidente, durante o transporte na ambulância ou durante a fase de tratamento médico nas emergências (Bruns e Hauser, 2003).

Dentre os traumatismos, o traumatismo crânio encefálico (TCE) é a maior causa de morbidade, mortalidade e incapacidade neurológica entre adultos jovens (Ghajar, 2000), (Pineda *et al.*, 2004),(Graham e Cardon, 2008). Estudos mostram uma incidência trimodal de maior ocorrência de TCE: crianças menores de um ano, final da adolescência/início da idade adulta e em idosos (>64 anos) (Bruns e Hauser, 2003). Quanto ao sexo, a maior incidência de TCE é observada em homens, principalmente em adolescentes e adultos jovens (Bruns e Hauser, 2003). As principais causas de TCE são: acidentes de trânsito (Gururaj, 2008), acidentes de trabalho e nos esportes (Thurman *et al.*, 1998),(De Bruijn e Keunen, 2004),(Xiang *et al.*, 2005), e violência (Leon-Carrion e Ramos, 2003),(Esselman *et al.*, 2004).

A incidência do TCE vem aumentando nas últimas décadas. Estima-se que 180 a 250 pessoas por cada 100.000 por ano morrem ou são hospitalizados por TCE nos países industrializados (Mazaux e Richer, 1998). Nas últimas duas décadas, as taxas de internações por TCE variaram de 91 por 100.000 pacientes na Espanha (Vazquez-Barquero *et al.*, 1992) e

acima de 300 por 100.000 hospitalizações na Itália (Servadei *et al.*, 2002), na África do Sul (Nell e Brown, 1991) e na Austrália (Hillier *et al.*, 1997). A partir de 1998, 1,5 a 2 milhões de pacientes com TCE nos Estados Unidos da América (EUA) foram notificados anualmente e mais de 50.000 resultaram em morte (25.000 dos quais foram consequência direta do próprio trauma) (Thurman *et al.*, 1999). Em 1999, ocorreram 230.000 hospitalizações por TCE nos EUA. Atualmente, estima-se que cinco milhões de pessoas nos EUA estão vivendo com as sequelas de TCE, o que acarreta um custo anual médio de 600.000 dólares por paciente (Masel, 2004).

Um estudo sobre mortalidade hospitalar, na cidade de São Paulo (Brasil), em 1997, tendo como base de dados o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), verificou que 29.717 pacientes foram internados devido a acidentes e envenenamentos, sendo que 3.635 (12%) apresentaram TCE, a taxa de internação de 0,36/1.000 habitantes e a taxa de mortalidade hospitalar de 10% (Koizumi *et al.*, 2000).

Dados do SINETTRAN/DETRAN de Santa Catarina em 2003 mostraram 1.679 mortes por acidentes de trânsito, sendo oitenta por cento em pacientes com idade entre 10 e 50 anos (DETRAN/SC, 2004). Na Grande Florianópolis, 75% dos casos de TCE grave estão relacionados a acidentes de trânsito (Martins *et al.*, 2009).

1.2 Conceito e Classificação do TCE

O TCE é definido como uma alteração da função cerebral, manifestada como confusão, alteração do nível de consciência, convulsão, coma ou déficit neurológico sensitivo ou motor que resulta da aplicação de uma força, penetrante ou não, sobre o crânio (Bruns e Hauser, 2003). O TCE pode ser classificado de acordo com os mecanismos de injúria, severidade clínica ou mudanças morfológicas (Quadro 1) (Van Baalen *et al.*, 2003), (Saatman *et al.*, 2008).

Nos traumas fechados, as forças de aceleração e desaceleração, como as que frequentemente acontecem nos acidentes de trânsito, causam injúrias difusas e contusões locais devido à força do impacto. Nas lesões penetrantes, o objeto penetrante causa destruição local e, dependendo da energia cinética transmitida ao tecido, lesões devastadoras difusas (Van Baalen *et al.*, 2003).

Quadro 1 - Classificação do Traumatismo Crânio Encefálico (TCE)

Mecanismo	Fechado	Alta velocidade (colisão de veículos automotores)	
		Baixa velocidade (quedas, agressões)	
	Penetrante	Ferimentos por armas de fogo	
		Outras lesões penetrantes	
Severidade	Leve	Escore ECG 14-15	
	Moderado	Escore ECG 9-13	
	Grave	Escore ECG 3-8	
Morfologia	Fraturas de crânio	De calota	Linear versus estrelada
			Com ou sem afundamento
			Exposta ou fechada
		Basilares	Com ou sem perda líquor
			Com ou sem paralisia do VII par de nervo craniano
	Lesões intracranianas	Focais	Epidural
			Subdural
			Intracerebral
		Difusas	Concussão leve
Concussão clássica			
Lesão axonal difusa			

FONTE: Saatman, K. E., A. C. Duhaime, et al. (2008). "Classification of traumatic brain injury for targeted therapies." *J Neurotrauma* **25**(7): 719-38.

A Escala de Coma de Glasgow (ECG) é o principal método utilizado para a classificação da severidade do TCE (Quadro 2) (Teasdale e Jennett, 1974). A ECG avalia e pontua três elementos do exame físico: abertura ocular, respostas verbais e respostas motoras (Balestreri *et al.*, 2004),(Graham e Cardon, 2008). O TCE grave é definido como um traumatismo que provoca coma, desde que este não esteja relacionado a condições extracranianas (como intoxicação grave) e seja mantido pelo menos além do período de reanimação inicial.

Quadro 2 - Escala de Coma de Glasgow (ECG)

Abertura ocular		Resposta motora		Resposta verbal	
Espontânea	4	Obedece	6	Orientado	5
Aos comandos	3	Localiza	5	Confuso	4
À dor	2	Retirada inespecífica a dor	4	Sons inapropriados	3
Nenhuma	1	Flexão anormal	3	Sons incompreensíveis	2
		Resposta extensora	2	Nenhum	1
		Nenhuma	1		

FONTE: Teasdale, G. and B. Jennett (1974). "Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale." *Lancet* 2(7872): 81-4.

São considerados como estando em coma pacientes que tenham sofrido TCE e que não abram os olhos, mesmo aos estímulos dolorosos, não pronunciam palavras e não sigam comandos motores simples, o que corresponde a uma pontuação na ECG de oito ou menos (Mcnett, 2007),(Graham e Cardon, 2008). A avaliação neurológica de um paciente em coma por TCE deve sempre incluir uma avaliação da ECG e uma avaliação da resposta pupilar aos estímulos luminosos (Balestreri *et al.*, 2004).

Exames de imagem, como a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) são utilizados para realizar uma avaliação morfológica das lesões (Van Baalen *et al.*, 2003). A TC é um exame de alta eficácia em paciente com TCE. Avalia a presença e localização de hematomas, contusões, edema cerebral e herniações através da linha média e do tentório (Ghajar, 2000), (Marshall, 2000). Em 1991, Marshall e colaboradores propuseram uma escala para classificação do TCE de acordo com os achados à TC (Quadro 3) (Marshall *et al.*, 1991). Essa escala diferencia os pacientes em seis categorias, de acordo com a presença ou ausência de anormalidades, obliteração das cisternas basais, presença de desvio da linha média e lesões de massa (Marshall *et al.*, 1991).

Quadro 3 - Classificação de TCE baseada na Tomografia Computadorizada (TC)

Categoria	Definição
Injúria difusa tipo I	Sem alterações visíveis na TC.
Injúria difusa tipo II	Cisternas presentes com desvio da linha média de 0-5 mm; nenhuma lesão de alta densidade maior que 25 mL em volume.
Injúria difusa tipo III	Cisternas comprimidas ou ausentes com desvio da linha média de 0-5 mm; nenhuma lesão de alta densidade maior que 25 mL em volume.
Injúria difusa tipo IV	Desvio da linha média maior que 5 mm; nenhuma lesão de alta densidade maior que 25 mL em volume.
Lesão de massa operada	Toda lesão evacuada cirurgicamente.
Lesão de massa não operada	Lesão de alta densidade maior que 25 mL em volume, não evacuada cirurgicamente.
Lesão de TC	Lesão de tronco cerebral.

FONTE: Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark MvB, Eisenberg HM, Jane JA, Luerksen TG, Marmarou A, Foulkes MA: A new classification of head injury based on computerized tomography. J Neurosurg 75: S14–S20, 1991 (suppl).

1.3 Mecanismos de lesão no TCE

A lesão cerebral e os danos neurológicos decorrentes do TCE são consequências tanto de lesões primárias sofridas no impacto propriamente dito, quanto de lesões secundárias, que ocorrem após o traumatismo (Laplaca *et al.*, 2007),(Graham e Cardon, 2008). As lesões secundárias incluem os efeitos da hipotensão, da hipóxia, da hiperglicemia, da anemia, da sepse, da hipertermia e da pressão intracraniana (PIC) elevada secundária ao efeito de massa (Laplaca *et al.*, 2007),(Spaethling *et al.*, 2007).

As lesões primárias podem levar a lesões axonais difusas, hemorragias petequiais a hematomas cerebrais, edema cerebral e alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica, por lesão a pequenas vênulas (Cernak, 2005),(Shao *et al.*, 2006), (Spaethling *et al.*, 2007). Os hematomas intracranianos podem ser classificados como epidurais, subdurais (o mais comum, presente em 20 a 25 % dos pacientes com TCE grave), ou intraparenquimatosos

(Van Baalen *et al.*, 2003).

As lesões secundárias são potencialmente preveníveis e tratáveis. Elas ocorrem dentro de horas ou dias após o trauma e podem ser consideradas as principais determinantes dos resultados neurológicos dos pacientes, influenciando sua recuperação. Elas são a principal causa de mortalidade intra-hospitalar e morbidade após o TCE (Kochanek *et al.*, 2000),(Marion, 2006). Frequentemente, a injúria cerebral secundária é causada por edema cerebral, que provoca aumento na PIC e subsequente decréscimo na perfusão cerebral, levando à isquemia (Rangel-Castilla *et al.*, 2008). O edema cerebral é causado pelo acúmulo de substâncias vasogênicas, como por exemplo, prostaglandinas e óxido nítrico, horas após o TCE. Se o edema não for prevenido ou tratado de forma eficaz, pode exacerbar morbidade e mortalidade (Campello Yurgel *et al.*, 2007).

Hipotensão e hipoxemia comumente ocorrem antes de o paciente chegar ao hospital e significativamente aumentam os riscos de injúria cerebral secundária e a probabilidade de piores resultados (Bouma e Muizelaar, 1992), (Geeraerts *et al.*, 2008).

Após o TCE, observa-se uma vulnerabilidade neuronal mais frequente em algumas regiões cerebrais. Danos na região hipocampal quase sempre estão presentes em traumas cranianos severos e refletem a vulnerabilidade neuronal desta estrutura à isquemia e à hipóxia cerebral (Bouma e Muizelaar, 1992),(Shao *et al.*, 2006). Outras alterações mais tardias observadas em traumas severos são a diminuição do volume talâmico e o aumento da proporção do ventrículo cerebral, detectadas por exames de imagem (Cernak, 2005).

Existe uma suscetibilidade do cérebro traumatizado aos danos secundários. Isso pode ser justificado pela diminuição do fluxo sanguíneo cerebral que ocorre pela liberação de substâncias vasoativas, acúmulo de plaquetas, hemorragia cerebral ou subaracnóidea, ou como consequência de modificações no metabolismo neuronal (Hlatky *et al.*, 2003). Redução do fluxo sanguíneo cerebral, oxigenação abaixo de um valor limite ou elevação da PIC aumentam os riscos de danos cerebrais e a morbidade (Ghajar, 2000).

Cerca de 20 % dos pacientes com hipertensão intracraniana apresentam um desajuste entre o fluxo sanguíneo cerebral (aumentado) e o metabolismo (consumo cerebral de oxigênio). O óxido nítrico (NO) é um importante regulador do fluxo sanguíneo cerebral, aumentando a pressão e a circulação locais (Becelewski e Pierzchala, 2002). Algumas semanas após o TCE, a circulação parece estar aumentada em regiões próximas ao foco do traumatismo, situação justificada pelo aumento na produção de NO na região do trauma.

A maioria das lesões cerebrais traumáticas, como hemorragias e hematomas, tendem a ocorrer na superfície lateral do cérebro e são delimitadas externamente pela rígida superfície óssea craniana. Essas lesões tendem a comprimir e desviar o cérebro medialmente, o que responde por muitos dos sintomas, incluindo o comprometimento da consciência pela compressão do sistema ativador reticular, midríase e perda do reflexo fotoluminoso por compressão do nervo oculomotor e suas fibras parassimpáticas, e posturas anormais do braço e perna contralaterais, por danos às fibras piramidais - estruturas cerebrais médias comprimidas por herniação uncal. Na herniação do giro do cíngulo, por desvio de hemisfério cerebral, edema ou hematoma epidural ou subdural, pode haver oclusão de artérias como a anterior ou a posterior cerebral, causando infarto cerebral secundário (Skoglund e Nellgard, 2005).

Modelos experimentais *in vitro*, indicam que a resposta inicial ao trauma envolve uma complexa cascata de interações celulares com processos neuroquímicos desencadeados tanto pelas lesões primárias quanto pelas lesões secundárias (Cernak, 2005). Após a ocorrência da injúria, inicia-se uma seqüência de eventos que objetiva o processo de reparação. Os danos à circulação local causam agregação plaquetária e liberação de inúmeras substâncias, como fatores de crescimento e quimioagregantes, que resultam em coagulação (Halpern *et al.*, 2008). Associado a isso, há migração de células inflamatórias aos locais da injúria em resposta a hipóxia e outros estímulos, como lactato e fatores de crescimento, o que leva à formação de ERO's (espécies reativas de oxigênio) (Tan *et al.*, 1998). A reperfusão tecidual

também pode colaborar para a formação de ERO's. Muitas evidências experimentais apontam para a importância da formação das ERO's, com subsequente dano oxidativo, como um dos principais candidatos responsáveis pelas respostas deletérias na patogênese do TCE (Hopf e Rollins, 2007),(Dewitt e Prough, 2008).

As respostas neuronais e gliais ao TCE são precoces (Floyd e Lyeth, 2007). Em aproximadamente uma hora, podem ser observadas alterações neuronais características de dano irreversível, como encurtamento e escurecimento dos neurônios. Dano neuronal subagudo também é observado, pois a morte celular neuronal é evidenciada nos dias subsequentes ao trauma em diferentes regiões cerebrais e pode envolver tanto processos necróticos, como de morte celular programada (Raghupathi, 2004).

O TCE envolve mecanismos de injúria comuns aos de outras injúrias cerebrais, como a isquemia cerebral. Acredita-se que a interação de três vias deletérias são responsáveis pelos danos e morte neuronal após TCE, que são: excitotoxicidade pelo glutamato, sobrecarga de cálcio intracelular e estresse oxidativo (Tyurin *et al.*, 2000),(Pratico *et al.*, 2002),(Shao *et al.*, 2006). Além dessas alterações, também respondem pela neurodegeneração progressiva pós-trauma, a perda do equilíbrio iônico, decréscimo na produção de ATP, excessiva atividade de enzimas proteolíticas e redução dos removedores de ERO's (Shao *et al.*, 2006).

1.4 Estresse Oxidativo no TCE

As camadas eletrônicas de um elemento químico são denominadas K, L, M e N, e seus subníveis, s, p, d, f (figura 1). De maneira simples, o termo radical livre refere-se a átomo ou molécula altamente reativo, que contém número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica. É este não-emparelhamento de elétrons da última camada que confere alta reatividade a esses átomos ou moléculas (Halliwell e Gutteridge, 1990).

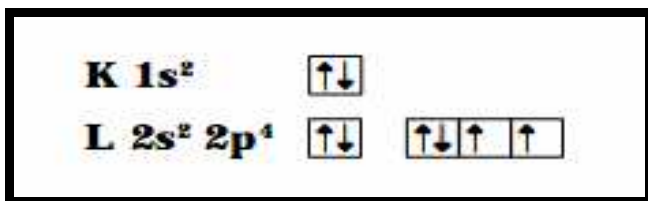


Figura 1 – Camadas eletrônicas do Oxigênio (número atômico 8)

Além das mitocôndrias, consideradas as principais fontes de produção de radicais livres após o TCE, o retículo endoplasmático, núcleo e membrana citoplasmática também são locais de produção de superóxido e outras ERO's (Blomgren e Hagberg, 2006). O metabolismo oxidativo é sempre acompanhado pela produção de radicais de oxigênio, chamados de intermediários reativos, como o radical superóxido (O_2^-), hidroperoxila (HO_2), radical hidroxila (OH^-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (figura 2). Este processo ocorre por um desvio inevitável do fluxo de elétrons de seus carregadores enzimáticos diretamente para o oxigênio (Rockswold *et al.*, 2007). A produção exagerada de radicais de oxigênio pela desregulação das funções enzimáticas, ao ultrapassar a capacidade antioxidante, pode levar a danos celulares e à morte celular (Cohen, 1989),(Shao *et al.*, 2006).

O NO é outro importante radical que se eleva após neurotrauma, em parte pelo aumento da concentração de cálcio intracelular que promove um aumento na produção de óxido nítrico sintase (NOS) (Cherian *et al.*, 2004). Existem diferentes tipos de NOS: eNOS originada do endotélio, nNOS com localização nos neurônios e iNOS com capacidade de ser aumentada quando induzida. Quando induzida, a NOS possui impacto diferenciado nos neurônios após trauma: a eNOS e a iNOS com efeitos positivos e a nNOS com efeitos deletérios. A interação do ânion superóxido com outras moléculas potencializa seu efeito deletério, como na reação com NO, cujo produto peroxinitrito ($ONOO^-$) é um potente oxidante (Chiueh, 1999),(Cherian *et al.*, 2004).

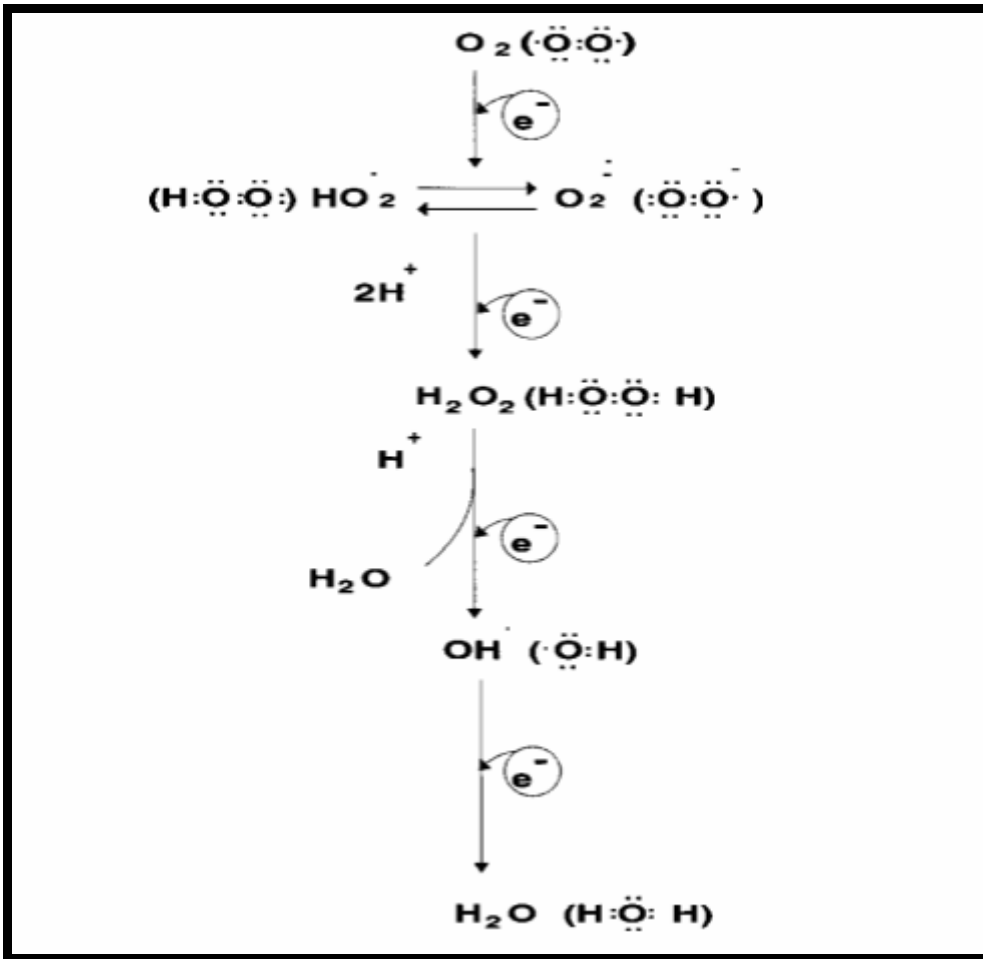


Figura 2 – Redução tetravalente do oxigênio molecular (O_2) na mitocôndria até a formação de água (H_2O).

O estudo sobre os mecanismos de estresse oxidativo tem, progressivamente, confirmado a ação catalítica dos metais nas reações que levam a estas lesões. A combinação de dois ânions superóxidos produz H_2O_2 , cuja reação com metais de transição, conhecida como reação de Fenton, leva à formação de radical hidroxila (OH^\cdot) (figura 3).

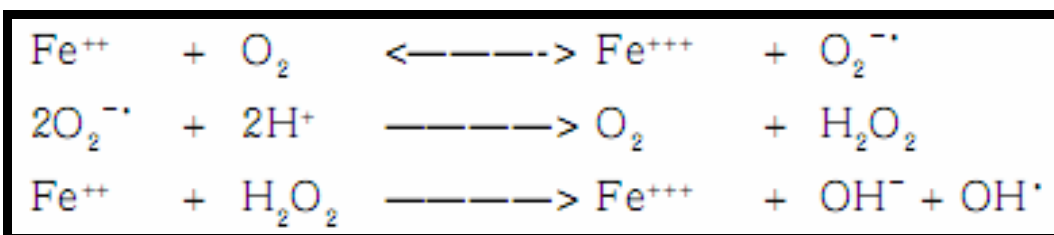


Figura 3 – Reação de Fenton

A hidroxila é um potente oxidante, cuja produção está associada à irreversibilidade do estresse oxidativo e danos a biomacromoléculas (figura 4) (Blomgren e Hagberg, 2006). Nessa reação, entram metais de transição em seus estados reduzidos (como o íon ferroso (Fe^{2+}) e o cobre) presente nos complexos heme da hemoglobina acumulados após o TCE, devido à degradação do sangue (Warner *et al.*, 2004),(Bayir *et al.*, 2006). Tan e colaboradores demonstraram que a produção de ERO's se processa em duas fases: um aumento gradual na produção nas primeiras 6 horas, relacionado provavelmente à depleção de cisteína e glutathiona reduzida (GSH), seguido por um aumento muito maior, após 10 horas, quando os níveis alcançam aproximadamente 10 vezes os valores encontrados nos níveis controles. Neste momento, a produção de ERO's provê da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial (Tan *et al.*, 1998).

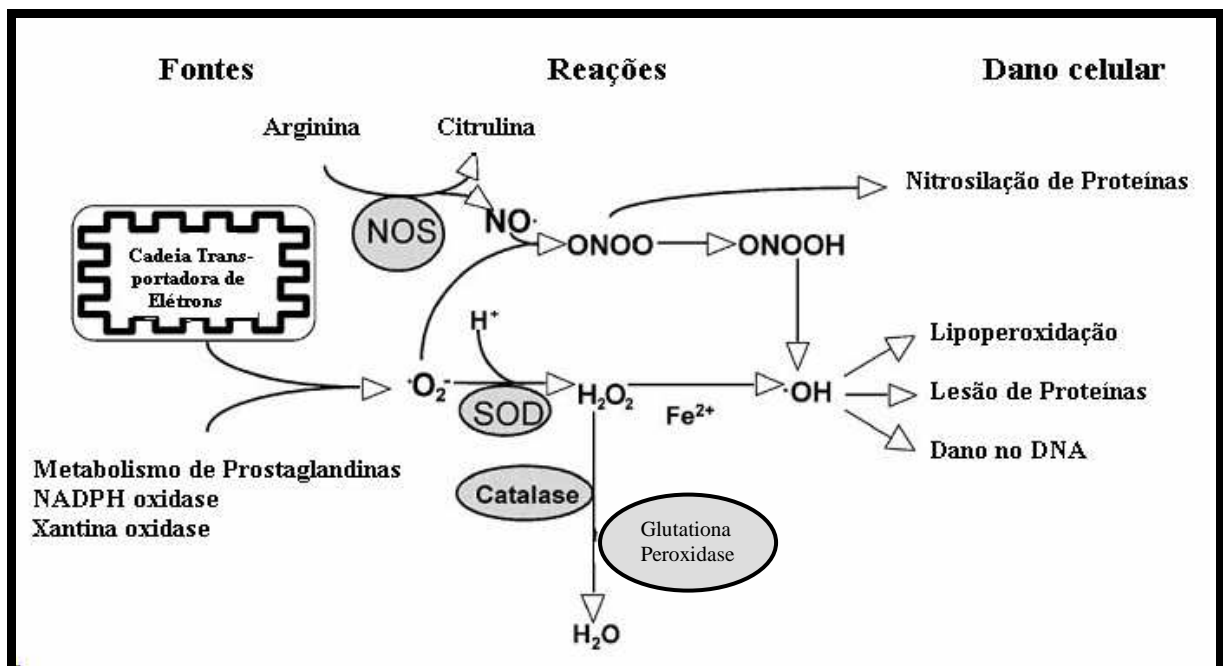


Figura 4 – Sumário das reações das ERO's em resposta à hipóxia/isquemia.

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

A liberação de neurotransmissores excitatórios logo após o TCE, promove ativação de receptores, como o NMDA e o AMPA (Friedlander, 2003),(Bayir *et al.*, 2006). Uma das ações tóxicas do glutamato decorre de sua competição com a cisteína, envolvida na formação do antioxidante glutatona, impedindo sua concentração intracelular ideal, levando ao acúmulo excessivo de ERO's e morte celular (Tan *et al.*, 1998), (Yi e Hazell, 2006). Outra ação tóxica do glutamato é decorrente da ativação excessiva destes receptores levando a um aumento do influxo de cálcio ionizado para o interior das células (Blomgren e Hagberg, 2006),(Yi e Hazell, 2006). O nível elevado de cálcio no meio intracelular promove a liberação de ERO's do interior das mitocôndrias, por alteração da sua permeabilidade de membrana. A excitabilidade glutamatérgica também promove a ativação da NOS, aumentando a produção de NO, um mensageiro retrógrado de sinapses glutamatérgicas, que por sua vez promove a liberação de mais glutamato pré-sináptico. A excitotoxicidade também está associada à ativação de uma série de enzimas com potencial deletério para célula, como proteases, ATPases, endonucleases, fosfolipases A2 e C, que hidrolisam fosfolipídeos de membrana, liberando ácido aracídico (AA) (Cherian *et al.*, 2004), podendo levar a perda de proteínas do citoesqueleto após TCE (Blomgren e Hagberg, 2006). A ressíntese de fosfolipídeos requer ATP e, como geralmente há prejuízo na produção energética celular após neurotrauma, acarreta dano à membrana celular. A subsequente geração excessiva de ácidos graxos livres, leucotrienos, tromboxano B2 da cascata do AA, citocinas inflamatórias, como interleucinas (IL1, IL6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), contribuem para a neurodegeneração após o TCE (Bayir *et al.*, 2006).

Dentre os eventos que caracterizam morte celular irreversível está a disfunção mitocondrial permanente, com prejuízo na produção de ATP (Warner *et al.*, 2004),(Bayir *et al.*, 2006). Este prejuízo no metabolismo energético acarreta a falência da bomba de sódio e potássio, levando ao edema citotóxico devido acúmulo intracelular de sódio e ruptura da membrana. Como em torno de sessenta por cento dos neurônios do SNC são glutamatérgicos,

a ruptura das membranas leva a mais liberação destes neurotransmissores, amplificando a resposta excitotóxica.

A exposição cerebral a moléculas pró-oxidantes que são descompartimentalizadas após o TCE leva a um consumo das reservas antioxidantes locais, cuja depleção acarreta o estresse oxidativo (desequilíbrio entre fatores anti e pró-oxidantes) (Blomgren e Hagberg, 2006). Apesar de suas numerosas defesas, o cérebro é vulnerável ao estresse oxidativo resultante de isquemia e reperfusão (Rockswold *et al.*, 2006). Dados experimentais em ratos demonstram que substâncias inibidoras da formação de radicais livres, como superóxido desmutase (SOD) e catalase, podem aumentar o fluxo sanguíneo cerebral por ativação da produção de NO (Cherian e Robertson, 2003). Assim, a produção local de radicais livres logo após o trauma pode afetar a hemodinâmica, diminuindo o fluxo e o diâmetro vascular, possivelmente por inativação da produção de NO (Bayir *et al.*, 2007).

A liberação excessiva de radicais livres, não equilibrada por defesas antioxidantes, promove danos pela peroxidação de lipídios das membranas celulares, oxidação de proteínas intracelulares e ácidos nucleicos (Pratico *et al.*, 2002),(Shao *et al.*, 2006). A peroxidação lipídica das membranas plasmáticas e organelares é um dos efeitos dos radicais livres, particularmente relevantes para lesão celular, e uma das primeiras manifestações dos danos oxidativos no SNC, já que o cérebro é abundante em ácidos graxos peroxidáveis (Pratico *et al.*, 2002). A lesão oxidativa é desencadeada quando as ligações duplas em ácidos graxos insaturados dos lipídios de membrana são atacados por radicais livres derivados do oxigênio, particularmente por OH^\cdot . As interações lipídio-radical geram peróxidos, que são instáveis e reativos, e sobrevivem uma reação em cadeia autocatalítica (propagação), que pode resultar em lesões extensas das membranas, organelas e células. O aumento do NO associado à isquemia leva à peroxidação lipídica, por ação dos radicais OH^\cdot e N_2O (dióxido de nitrogênio) provenientes do ONOO^\cdot , formado da reação de NO com O_2^\cdot (Blomgren e Hagberg, 2006). Estudos prévios evidenciaram que com essa peroxidação ocorre um aumento de TBARS (do

inglês, *Thiobarbituric Acid Reactive Species*) e 8-isoprostaglandina F2 α (potente vasoconstrictor), que reduz o fluxo sanguíneo cerebral (Pratico *et al.*, 2002),(Santos *et al.*, 2005). Outro efeito importante é a modificação oxidativa das proteínas, nas quais os radicais livres promovem oxidação das cadeias laterais dos resíduos de aminoácidos, ou seja, dos grupamentos SH, resultando na formação de grupos carbonil. Promovem também a formação de ligações cruzadas proteína-proteína e alteração da conformação da proteína, com resultante fragmentação (Piantadosi *et al.*, 1995),(Ansari *et al.*, 2008).

Há vários sistemas enzimáticos e não-enzimáticos que contribuem para a inativação das reações de radicais livres (Lissi *et al.*, 1995). Dentre esses, estão os antioxidantes, como a vitamina E (α -tocoferol, antioxidante lipossolúvel que inibe a peroxidação lipídica), a vitamina A, o ácido ascórbico, a glutatona, as proteínas de armazenamento e transporte (como transferrina e ferritina) e os quelantes de metal, que se ligam aos íons ferro e cobre e catalisam a formação de ERO's. Existem também as enzimas que atuam como removedores de radicais livres, como a catalase que decompõe o H_2O_2 , a SOD (superóxido dismutase) que catalisa a reação de $O_2^{\cdot -}$ com H_2 formando H_2O e O_2 , a glutatona-peroxidase que degrada tanto H_2O_2 , quanto $O_2^{\cdot -}$ a H_2O , e a glutatona oxidada (Pratico *et al.*, 2002),(Shao *et al.*, 2006),(Blomgren e Hagberg, 2006). A Cu/Zn-SOD é encontrada principalmente no citosol e nos lisossomos e a Mg-SOD é encontrada na matriz mitocondrial, sendo que ambas são abundantes no tecido neuronal.

O estresse oxidativo pode levar à morte celular, tanto necrótica quanto apoptótica (Shao *et al.*, 2006),(Blomgren e Hagberg, 2006). Os dois tipos de morte celular podem ser diferenciados pelas alterações morfológicas típicas que as caracterizam. Na morte celular necrótica, há edema celular e das organelas, com alteração do balanço iônico celular e por fim, ruptura celular, com posterior envolvimento de células inflamatórias; nesse caso, pouca alteração nuclear é observada. Na apoptose, a principal característica é alteração nuclear, com fragmentação da cromatina e desmantelamento nucléico (Tan *et al.*, 1998). Nesse caso, não é

observada alteração na membrana celular e organelar, nem resposta inflamatória subsequente.

A apoptose é desencadeada por uma complexa cascata de eventos e envolve a participação ativa celular, com síntese de macromoléculas, como por exemplo, as caspases. Acredita-se que o aumento lento inicial na produção de ERO's possa ser o sinal que leva a mudanças na expressão gênica que é requerida para iniciar a morte celular programada (Tan *et al.*, 1998). Além de serem tanto iniciadores, quanto alvos de estresse oxidativo, as mitocôndrias são os principais reguladores da morte celular, com capacidade de liberação de fatores proapoptóticos para o citosol (Blomgren e Hagberg, 2006).

Lesões axonais que ocorrem no TCE também levam a um prejuízo na recuperação neuronal por afetarem a sinalização de fatores tróficos entre os neurônios, que são neuroprotetores e auxiliam na reorganização dos circuitos neuronais (Itoh *et al.*, 2007). ERO's podem acelerar os danos axonais após TCE. Os mecanismos de apoptose também estão relacionados à supressão de fatores neurotróficos e da atividade sináptica (Warner *et al.*, 2004),(Bayir *et al.*, 2006).

Outras fontes de estresse oxidativo, além da desregulação da cadeia transportadora de elétrons e ativação de NADPH oxidases, são o H₂O₂ (peróxido de hidrogênio) produzido por monoaminoxidases (MAO) e por COX-2 (ciclo-oxigenase 2) que, na presença de catecóis, podem catalizar sua cooxidação e levar à produção de radicais superóxido. A COX catalisa a formação de prostaglandinas provenientes do AA, estando relacionada à sua oxidação. A COX-2 é a isoforma com maior expressão no cérebro (Piantadosi *et al.*, 1995),(Tyurin *et al.*, 2000).

Após o trauma ocorre alteração no nível de outros íons no meio extracelular. Há um aumento dos níveis de potássio no meio extracelular, devido à quebra dos mecanismos de regulação celular pela bomba Na-K ATPase. Isto ocorre por depleção de ATP em função do comprometimento da fosforilação oxidativa celular por hipóxia, levando a edema celular. Os níveis extracelulares de magnésio decrescem, o que prejudica a glicólise, respiração celular,

fosforilação oxidativa, e leva a um influxo anormal de cálcio para o meio intracelular. (Bayir *et al.*, 2006).

Outro fator que influi nos processos fisiopatológicos após o TCE é a temperatura. Estudos têm evidenciado que a manutenção de hipotermia cerebral (32 a 33°C) tem se mostrado benéfica, com melhores resultados neurológicos (Christian *et al.*, 2008),(Peterson *et al.*, 2008). A hipotermia torna menor o aumento nos níveis extracelulares de glutamato e de radicais livres hidroxila e também contribui para menor elevação da PIC, evidenciando a longo prazo menor atrofia cortical e alargamento ventricular (Ma *et al.*, 2009).

Frente às evidências de que os danos cerebrais envolvem além da injúria primária, danos secundários, devido a reações bioquímicas e fisiopatológicas deletérias, a identificação de marcadores bioquímicos e sua associação com critérios clínicos, laboratoriais, radiológicos e neurocirúrgicos é um importante desafio científico na identificação de possíveis alvos terapêuticos no TCE (Martins *et al.*, 2009).

1.5 Medicina baseada em evidências e TCE

A medicina baseada em evidências é um processo de tomada de decisões que tem por objetivo auxiliar nos cuidados em saúde. Não apenas a tomada de decisão do médico quando está diante do doente, mas no sentido mais amplo, onde é necessário incorporar todos os princípios, recursos e pessoas que estão envolvidas (Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine, 1992).

Na prática clínica, quatro situações básicas são encontradas: diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção. Cada uma dessas situações compreende cinco componentes específicos: acesso à informação, avaliação crítica da qualidade da literatura, principais desenhos de pesquisa clínica, métodos estatísticos e planejamento de pesquisas clínicas. Em cada uma dessas situações básicas, deve-se saber acessar a informação, avaliar a literatura,

entender as vantagens e desvantagens de cada desenho de estudo, os métodos estatísticos envolvidos com a situação clínica e como planejar pesquisas para que seus resultados sejam válidos (Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine, 1992), (Miettinen, 2001).

O processo de decisão clínica, que é coordenado pelo médico, tem que levar em consideração três componentes: os resultados de pesquisas clínicas de boa qualidade, as circunstâncias do atendimento e os desejos do doente. Os dois últimos componentes mais a coordenação no processo de tomada de decisão são considerados medicina além das evidências. Não levar em consideração os três componentes pode aumentar a probabilidade de malefício sobre o benefício, além de prejudicar a relação médico-paciente, um elemento essencial na prática clínica (Eddy, 1982), (Miettinen, 2001).

As decisões diagnósticas e terapêuticas são baseadas em grande parte no prognóstico do paciente. Os modelos prognósticos são modelos estatísticos que combinam duas ou mais variáveis de dados do paciente para prever o desfecho clínico. Recentemente, o estudo IMPACT (*International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI*) analisou uma série de artigos oriundos de oito ensaios controlados randomizados e três estudos observacionais (Maas *et al.*, 2007), (Marmarou, 2007), (Mchugh *et al.*, 2007), (Murray *et al.*, 2007), (Van Beek *et al.*, 2007). O IMPACT evidenciou que a idade, o escore da ECG, a resposta pupilar e os achados da tomografia computadorizada (TC) são variáveis associadas ao prognóstico de pacientes com TCE após seis meses da lesão (Murray *et al.*, 2007).

Em 2006, Perel e colaboradores analisaram 31 trabalhos publicados desde 1990 envolvendo modelos prognósticos para pacientes com TCE utilizando a regressão logística múltipla (Perel *et al.*, 2006). Um estudo similar foi realizado por Mushkudiani e colaboradores em 2008 (Mushkudiani *et al.*, 2008). De forma crítica, eles sugeriram que estudos de modelos prognósticos em TCE necessitam uma melhor descrição da medida e validade das variáveis incluídas no modelo, demonstração das interações na análise

multivariada, aumento no tamanho da amostra, manejo adequado de variáveis contínuas e das perdas, descrição clara do cálculo do escore prognóstico, apresentação adequada das medidas de desempenho do modelo, e validação externa (Perel *et al.*, 2006), (Mushkudiani *et al.*, 2008). Os autores também ressaltaram a necessidade de estudos em países em desenvolvimento, onde ocorre a maior parte dos TCEs (Perel *et al.*, 2006).

Até recentemente não havia nenhum estudo de prognóstico de TCE grave no Brasil. Nós, do Núcleo de Pesquisas em Neurologia Experimental e Clínica da UFSC (NUPNEC), desenvolvemos um modelo prognóstico de mortalidade de pacientes com TCE grave no momento da alta hospitalar utilizando análise de regressão logística múltipla (Martins *et al.*, 2009).

Foram incluídos 748 pacientes consecutivos com TCE grave admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital Governador Celso Ramos, entre 1 ° de janeiro de 1994 e 31 de dezembro de 2003. Este é um hospital público de referência para TCE, abrangendo uma população de aproximadamente um milhão de habitantes, na região metropolitana da cidade de Florianópolis. As equipes de neurocirurgia e terapia intensiva foram essencialmente as mesmas durante todo o tempo do estudo.

Os critérios de inclusão foram: escore da ECG igual ou inferior a 8 após a reanimação hemodinâmica aguda, ou a deterioração para este escore no prazo de 48 horas após admissão. Vítimas de lesões por arma de fogo e pacientes que evoluíram para morte encefálica antes de 24 horas da internação foram excluídos.

O objetivo primário foi avaliar a mortalidade até o momento da alta hospitalar. Oitenta e quatro por cento (n = 631) dos pacientes eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 34,8 (\pm 16,3) anos e a taxa de mortalidade global foi 33,3%.

Existem poucos estudos prospectivos anteriores similares com este tamanho de amostra e este foi o primeiro estudo prospectivo de pacientes com TCE no Brasil. A simplicidade e objetividade do protocolo de investigação aplicado e a manutenção da mesma

equipe médica envolvida com o cuidado dos pacientes dão suporte à validade interna do estudo. Embora algumas diferenças de distribuição racial possam ser observadas entre as diferentes regiões brasileiras, acredita-se que, considerando aspectos sócio-econômicos, sexo, idade e os mecanismos de lesão cerebral traumática, os achados provavelmente apresentam uma validade externa para outras populações no Brasil.

Em nosso modelo (Martins *et al.*, 2009), a predição correta global foi de 76,9 por cento, sendo 87,6 por cento para prever a sobrevivência e 55,6 a mortalidade. A inclusão de outras variáveis clínicas ou laboratoriais, tais como o tratamento e a presença de instabilidade hemodinâmica, hipóxia, anemia, febre, convulsões, infecções, elevação da PIC, insuficiência renal, hepática ou respiratória, pode contribuir para a melhoria da capacidade de predição do modelo. O TCE pode desencadear a ativação de vias de sinalização tanto neuroprotetoras como neurotóxicas (Ikonomidou e Turski, 2002), (Papadia *et al.*, 2008), dependendo da resultante final sobre a complexa rede de modulação bioquímica celular (Bhalla e Iyengar, 1999), (Weng *et al.*, 1999).

A identificação de novos marcadores bioquímicos e sua associação com variáveis clínicas, laboratoriais, radiológicas e neurocirúrgicas são um importante desafio científico para a identificação de possíveis alvos terapêuticos no TCE (Jain, 2008). Neste sentido, a inclusão de marcadores de níveis de estresse oxidativo como uma variável independente em modelos prognósticos pode auxiliar na melhoria da capacidade preditiva dos mesmos. Além disso, uma demonstração de associação entre níveis de marcadores de estresse oxidativo e o prognóstico pode servir de base para futuros estudos envolvendo intervenção terapêutica em cascatas bioquímicas relacionadas ao estresse oxidativo.

O uso de marcadores de estresse oxidativo tem sido utilizado em pesquisas envolvendo diferentes doenças, incluindo queimaduras, choque, acidente vascular cerebral, trauma craniano, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, entre outras (Ritter *et al.*, 2002), (Dal-Pizzol *et al.*, 2003), (Pinho *et al.*, 2007). Dentre os marcadores investigados podemos

citar a quantificação de TBARS (do inglês “*Thiobarbituric Acid Reactive Species*”) e de grupos carbonil. O primeiro é um indicativo de peroxidação de lipídeos e o segundo de proteínas.

A medida de TBARS como marcador de estresse oxidativo em TCE tem sido investigada em pacientes com TCE e os resultados tem sido conflitantes na literatura. Scholpp *et al* (Scholpp *et al.*, 2004) compararam os níveis plasmáticos de TBARS em 18 pacientes com TCE isolado e em ventilação mecânica (ECG na admissão entre 3 e 13) com 10 controles hígidos. Os autores não observaram diferenças significativas entre os níveis plasmáticos de TBARS de pacientes e controles analisados 12 a 24 após a admissão na UTI. Mais recentemente, Nayak e cols. demonstraram que os níveis eritrocitários elevados de TBARS das primeiras 24 horas estão associados tanto com a maior severidade do TCE (Nayak *et al.*, 2008) como com o prognóstico neurológico dos pacientes com TCE (Nayak *et al.*, 2007). Não há estudos sobre níveis plasmáticos de carbonil em pacientes com TCE.

2. OBJETIVO

Investigar a existência ou não de associação entre os níveis plasmáticos de TBARS e carbonil e a mortalidade até o momento da alta hospitalar de pacientes vítimas de TCE grave.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Pacientes:

Foram incluídos 79 pacientes consecutivos admitidos com TCE grave (Escala de coma de Glasgow ≤ 8 na admissão) no Hospital Governador Celso Ramos no período de abril de 2006 a abril de 2008. O HGCR é o hospital público estadual de referência na área de neurotrauma da Grande Florianópolis, Santa Catarina – Brasil. Os pacientes foram atendidos basicamente pela mesma equipe de enfermagem, intensivistas e neurocirurgiões ao longo do período.

Foram excluídas do estudo as vítimas de projéteis de armas de fogo, pacientes com exame neurológico compatível com morte encefálica nas primeiras 24 horas de admissão na UTI e a falta de consentimento informado do responsável do paciente.

3.2. Coleta das amostras biológicas:

Após concordância do responsável do paciente em participar do estudo, foram coletadas amostras de sangue o mais breve possível após o TCE (primeiro dia) e nos dois dias subsequentes (segundo e terceiro dias após o TCE). De cada paciente, coletaram-se duas amostras de sangue de 5 mL cada, através de s-monovette com EDTA e sem EDTA. As amostras ficaram em repouso por 5 a 10 minutos. Após repouso foram centrifugadas por 15 minutos em centrífuga – modelo Celm Combat, ano 2000, raio de 165 mm e velocidade de 342 rpm. O material centrifugado foi separado em tubos tipo eppendorfs (três contendo soro e três contendo plasma). Os eppendorfs foram armazenados em freezer de -10 °C por 24 horas no HGCR e posteriormente armazenados em freezer de -70 °C C no laboratório de Doenças

de Neurodegenerativas do Departamento de Farmacologia da UFSC. O transporte foi realizado em isopor com gelo seco e não houve descongelamento de nenhuma amostra durante o transporte.

3.3. Variáveis estudadas:

Foram coletadas as variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, radiológicas e neurocirúrgicas (Apêndice A) conforme o protocolo do Núcleo de Pesquisas em Neurologia Experimental e Clínica da UFSC (NUPNEC), incluindo: idade, sexo, insuficiência renal, classificação tomográfica de Marshall, presença de hemorragia sub-aracnóide na TC, ECG na admissão, resposta pupilar na admissão. Os pacientes também foram classificados como tendo ou não trauma associado, caso apresentassem trauma abdominal, torácico ou em membros que exigisse abordagem cirúrgica.

Também foram analisadas variáveis no momento das coletas de sangue utilizadas para mensurar marcadores de estresse oxidativo, incluindo: pressão arterial (sistólica e diastólica), frequência cardíaca, frequência respiratória, gasometria arterial, glicemia, sódio, potássio, uréia, creatinina, hematócrito, hemoglobina, leucócitos totais e plaquetas.

Em 18 pacientes a primeira coleta foi realizada com o paciente ainda na sala de emergência, em ventilação mecânica e sedado com doses de ataque de midazolam endovenoso. Nos demais casos e nas coletas subsequente (segunda e terceira coletas) os pacientes já estavam na UTI sedados com midazolam e fentanil endovenoso em bomba de infusão contínua.

3.4. Análise da Peroxidação de Lipídeos e de Proteínas:

Como marcador de peroxidação lipídica foi medida a TBARS plasmática durante uma reação ácida aquecida como previamente descrito por Draper *et al* (Draper e Hadley, 1990). Brevemente, as amostras obtidas foram misturadas com 1 mL de ácido tricloroacético 10 % e 1 mL de ácido tiobarbitúrico, fervidas por 15 minutos e a quantidade de TBARS foi determinada posteriormente pela absorvância em 535 nm. Os resultados são expressos como equivalente de malondialdeído (MDA) (nmol/mg proteína x 10⁻⁶).

O dano oxidativo em proteínas plasmáticas foi determinado pela medida de grupos carbonil conforme previamente descrito por Levine e colaboradores (Levine *et al.*, 1990). Brevemente, as amostras obtidas foram precipitadas e as proteínas dissolvidas com dinitrofenilidrazina. Os grupamentos carbonil foram medidos pela absorvância em 370 nm. Os resultados são expressos como proteína carbonil (nmol/mg proteína x 10⁻¹³). Todos os resultados foram normalizados pelo conteúdo de proteínas conforme previamente descrito pelo método de Lowry e colaboradores (Lowry *et al.*, 1951).

Os experimentos bioquímicos foram realizados no Laboratório de Fisiopatologia Experimental da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol.

3.5. Análise Estatística:

Inicialmente realizamos uma análise univariada para determinar o grau de associação entre a variável dependente (mortalidade hospitalar) e as variáveis independentes. Nesta fase, as variáveis independentes analisadas foram: idade, sexo, presença de insuficiência renal, classificação de Marshall para a Tomografia Computadorizada (TC) de admissão, presença de hemorragia sub-aracnóide na TC de admissão, presença ou não de trauma em outros órgãos,

ECG e exame das pupilas na admissão. Também foi analisada a associação entre níveis séricos de TBARS e carbonil no primeiro, segundo e terceiro dia e a mortalidade hospitalar. Variáveis contínuas foram analisadas através do U de Mann Whitney. Variáveis categóricas foram analisadas através do teste exato de Fisher ou regressão logística binária. Quando pertinente, as variáveis contínuas foram categorizadas e analisadas através de regressão logística binária. Os níveis de associação entre a variável dependente (mortalidade) e as variáveis independentes foram medidos através do “odds ratio” bruto.

Na análise univariada, observou-se uma tendência para associação entre níveis elevados de TBARS e carbonil da primeira coleta e a mortalidade hospitalar (ver resultados). Para minimizar a possibilidade de tratar-se de um viés de confusão, devido à distribuição assimétrica de variáveis laboratoriais, gasométricas e hemodinâmicas no momento da primeira coleta que pudesse influenciar os níveis dos marcadores de estresse oxidativo foi realizada uma segunda análise univariada. Nesta análise avaliamos a associação entre a mortalidade e: pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, PEEP, gasometria arterial, glicemia, sódio, potássio, uréia, creatinina, hematócrito, hemoglobina, leucócitos e plaquetas na amostra em que foi realizada a dosagem de TBARS e carbonil da primeira coleta.

Por fim, foi realizada uma análise por regressão logística múltipla na qual foram incluídas todas as variáveis independentes que apresentaram uma associação com a mortalidade num nível de $p \leq 0,15$ na análise univariada descrita anteriormente. Foi utilizado o “forward conditional method”. O nível considerado estatisticamente significativo foi de $p \leq 0,05$. Embora possa ser discutida a necessidade de ajuste do nível de significância de “p” devido às múltiplas comparações (Perneger, 1998), devido ao número reduzido da amostra optamos por manter um nível menos rigoroso para a significância estatística para não incorrerem em erros do tipo I. A análise estatística foi realizada com auxílio do software SPSS 12.0 (Chicago,USA).

3.6. Aspectos Éticos:

O trabalho preenche os pressupostos éticos considerados necessários e suficientes pela “American Medical Association” (Emanuel *et al.*, 2000) para considerar a pesquisa clínica proposta ética, incluindo: valor da pesquisa para aumentar o conhecimento e/ou aprimorar a saúde, validade científica (rigor científico), ética na seleção dos casos, risco-benefício da execução do projeto favorável, revisão pelo comitê de ética, consentimento informado, respeito à privacidade e vontade dos pacientes envolvidos.

Foi obtido termo de consentimento de responsável do paciente para a coleta das amostras de sangue.

O trabalho foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSC (número 163/05).

4. RESULTADOS

A tabela 1 apresenta a distribuição dos pacientes de acordo com a mortalidade no momento da alta hospitalar e sua associação com as variáveis clínicas demográficas, radiológicas e neurocirúrgicas. A média de idade dos pacientes foi de 35 anos, sendo 86 por cento do sexo masculino. Observa-se uma significância estatística entre a mortalidade e escores inferiores na escala de coma de Glasgow na admissão. Escores entre 3 ou 4 estiveram 4 vezes mais associados à mortalidade que escores 7 ou 8 (OR 4,8, IC 95% 1,55 – 14,81, $p = 0,006$). A presença de anisocoria esteve 3 vezes mais associada à mortalidade, quando comparada às pupilas isocóricas (OR 3,2, IC 95% 1,08 – 9,50, $p = 0,04$). Pacientes admitidos com pupilas midriáticas tiveram uma associação 17 vezes maior com a mortalidade que os pacientes admitidos com pupilas isocóricas (OR 17,7, IC 95% 3,07 – 102,2, $p = 0,001$).

A tabela 2 apresenta os níveis plasmáticos de TBARS e carbonil. A média de tempo entre a ocorrência do TCE e a realização da primeira, segunda e terceira amostras foi 12, 30 e 70 horas respectivamente. Não houve diferenças entre o tempo de coleta entre os grupos estudados nos dois primeiros dias. Houve uma tendência ($p = 0,1$) para uma demora na coleta da terceira amostra nos sobreviventes, em comparação aos que evoluíram para óbito. Quando analisados os níveis dos marcadores de estresse oxidativo na primeira coleta, observa-se uma tendência ($p = 0,09$) para níveis mais elevados de TBARS nos pacientes que evoluíram para óbito. A mesma tendência ($p = 0,09$) foi observada para níveis mais elevados de carbonil e óbito. Não foi observada diferença entre os pacientes sobreviventes e os que evoluíram para óbito entre os níveis plasmáticos dos dois marcadores na segunda e terceira coleta. A segunda amostra de sangue não foi coletada em 10 pacientes. Um deles morreu antes da segunda coleta e nove pacientes não realizaram a coleta. A terceira coleta não foi realizada em 21 pacientes. Nove deles morreram antes da terceira coleta e doze pacientes não realizaram a coleta. Nos casos em que o paciente estava vivo e a coleta não foi realizada, isto ocorreu por

dificuldades logísticas da equipe de pesquisadores e não por critérios que pudessem acarretar algum viés de confusão.

A tabela 3 apresenta a distribuição de variáveis clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas no momento da realização da coleta da primeira amostra de sangue utilizada para análise dos níveis de marcadores de estresse oxidativo de acordo com a mortalidade. As análises laboratoriais foram realizadas na mesma amostra de sangue que foram realizados as medidas de TBARS e carbonil. Observou-se uma maior incidência de pH mais ácido, glicemia elevada, hipernatremia e anemia no grupo que evoluiu para óbito ($p \leq 0,05$).

A tabela 4 apresenta o modelo de regressão logística que melhor explica a associação entre variáveis independentes e a mortalidade no momento da alta hospitalar. Após a análise, observou-se uma tendência para associação entre mortalidade e níveis de glicose acima de 150 mg/dL na primeira coleta (OR 3,49, IC 95% 10,06 – 11,48, $p = 0,04$). Houve tendência para associação significativa entre mortalidade e escore na ECG inferior a 5 (OR 3,57, IC 95% 1,03 – 12,37, $p = 0,04$). Presença de pupilas anisocóricas evidenciou uma associação não significativa 2,5 vezes maior com a mortalidade quando comparados às pupilas isocóricas (OR 2,5, IC 95% 0,70 – 9,12, $p = 0,15$). A presença de midríase bilateral esteve 20 vezes mais associada à mortalidade quando comparada às pupilas isocóricas (OR 20,5, IC 2,37 – 177,8, $p = 0,006$). A análise multivariada também foi realizada incluindo a presença de trauma associado (trauma de face, membros, tórax e abdome). O modelo final de regressão não foi modificado pela inclusão desta variável (os dados não foram apresentados).

5. DISCUSSÃO

Este trabalho demonstrou que níveis plasmáticos de TBARS e carbonil medidos 12, 30 e 70 horas após o TCE não estiveram associados à mortalidade até o momento da alta hospitalar de pacientes com TCE grave. Inicialmente, a análise univariada mostrava uma tendência para níveis mais elevados destes marcadores 12 horas após o trauma nos pacientes que evoluíram para óbito ao longo da internação. Após a análise por regressão logística múltipla, as únicas variáveis que mantiveram uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade foram os níveis elevados de glicemia 12 horas após o TCE, escore baixos na ECG da admissão (inferior a 5) e presença de anormalidades pupilares no exame neurológico da admissão. Este achado sugere que diferenças na distribuição de variáveis clínicas, radiológicas, neurocirúrgicas e laboratoriais entre os sobreviventes e os que evoluíram para óbito tenha sido um fator determinante para a associação positiva inicialmente observada entre os níveis plasmáticos elevados de carbonil e TBARS e a mortalidade. Os dados apontam para a necessidade de cautela na interpretação de resultados envolvendo marcadores bioquímicos numa situação tão complexa como é o TCE.

De fato, a possibilidade de variáveis clínicas, laboratoriais, neurocirúrgicas e radiológicas que possam induzir a um viés de confusão são inúmeras. A utilização de análise multivariada é uma ferramenta útil para contornar parcialmente o problema. Embora a possibilidade de um erro tipo II não poder ser descartada, em especial pelo tamanho reduzido da amostra, o fato de as variáveis terem sido excluídas do modelo quando atingiram níveis de significância de “p” para associação com óbito acima de 0,15 tornam esta hipótese menos provável. A interpretação mais plausível para o resultado é que nas condições analisadas, os marcadores estudados realmente não estiveram associados ao óbito.

Convém salientar que este achado negativo só se aplica para este desenho experimental. A utilização destes marcadores na determinação do prognóstico neurológico de

sobreviventes incluindo, por exemplo, conseqüências motoras, cognitivas e psiquiátricas do TCE é um ponto a ser investigado. A técnica utilizada envolveu a medida de níveis plasmáticos, semelhantemente ao estudo de Scholpp e colaboradores (Scholpp *et al.*, 2004), cujos resultados não mostraram diferenças entre pacientes com TCE e controles. Entretanto, naquele estudo, a amostra de pacientes estudados foi relativamente pequena (n = 18), com níveis de gravidade do TCE variados (ECG entre 3 e 13). Os autores também não deixaram claro o exato momento em que foi realizada a coleta da amostra, apenas citam que foi feita entre 12 e 24 horas após a admissão. Não há clara menção dos autores sobre o tempo decorrente entre o TCE e a coleta da amostra analisada, o que leva a crer que tenha sido realizado em períodos de tempo superiores a 12 horas após o TCE.

Nossos achados são discrepantes dos achados de Nayak e colaboradores (Nayak *et al.*, 2007), que demonstraram uma associação entre mortalidade e níveis eritrocitários de TBARS em pacientes com TCE grave. Este resultado conflitante pode dever-se a alguns fatores. Em primeiro lugar, a técnica utilizada por Nayak foi diferente, envolvendo a medida do marcador nos eritrócitos, cuja sensibilidade e especificidade em comparação ao TBARS plasmático não está estabelecida em pacientes com TCE. Outro aspecto importante é o fato de que Nayak e colaboradores não controlaram nenhum dos fatores que poderiam estar contribuindo para a ocorrência de um viés de confusão. Esta possibilidade é em parte minimizada pelo alto nível de significância que os autores encontraram na associação dos níveis eritrocitários de TBARS e o prognóstico. Por outro lado, considerando o número relativamente reduzido da amostra (6 óbitos, 20 casos com seqüelas graves e 24 casos com boa recuperação), a possibilidade de que potenciais variáveis de confusão não controladas sejam distribuídas ao acaso em apenas um grupo (por exemplo, entre os óbitos) é um ponto que não pode ser descartado. No trabalho de Nayak, o número reduzido da amostra dificulta a realização de uma regressão logística múltipla.

O cérebro é formado em seu total por água (77-78%), lipídios (10-12%), proteína

(8%), carboidratos (1%), substâncias orgânicas solúveis (2%) e sais inorgânicos (1%). Assim, o dano oxidativo cerebral em proteínas plasmáticas determinado pela medida de grupos carbonil teoricamente poderia ser menor. Entretanto, a análise univariada inicialmente apontava para uma associação entre os níveis plasmáticos de carbonil na amostra coletada 12 horas (não em 30 e 70 horas) após o TCE e a mortalidade. Da mesma forma que os níveis de TBARS, a análise multivariada demonstrou que níveis plasmáticos de carbonil medidos 12 horas após o TCE não estiveram associados à mortalidade hospitalar de pacientes com TCE grave. Alguns dados de literatura suportam a idéia de que o dano oxidativo a lipídeos e proteínas seja um evento precoce importante de doenças neurodegenerativas (Greilberger *et al.*, 2008), mas nada foi demonstrado com relação ao TCE em humanos. Porém, em modelos animais, já foram demonstradas alterações significativas de estresse oxidativo no TCE nas primeiras 6 horas (Yi e Hazell, 2005).

Como potenciais marcadores de prognóstico dos pacientes com TCE grave na fase aguda, nossa atenção 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 potencial 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 potenciais marcadores genuinamente gerados no cérebro e menor influência da diluição ou de substâncias geradas fora do cérebro; embora substâncias geradas primariamente fora do cérebro também possam estar envolvidas tanto na lesão quanto na recuperação do sistema nervoso central. Há poucos dados de literatura relacionando marcadores de estresse oxidativo e sangue venoso jugular. Dohi e colaboradores demonstraram em 17 pacientes com TCE que níveis de estresse oxidativo (radical alcoxil) eram maiores na análise do sangue venoso jugular do que em controles normais (Dohi *et al.*, 2006) Este ponto está sendo investigado em um projeto em andamento do nosso grupo de pesquisa. Esta investigação, entretanto, só é

possível nos pacientes que fazem a implantação do cateter de bulbo jugular em concomitância com a monitorização da pressão intra-craniana, o que ainda não é rotina para todos os casos. Portanto conclusões desta abordagem investigativa serão restritas a casos selecionados que tenha recebido implantação de monitor de pressão intracraniana e cateter de bulbo jugular.

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 possam ser utilizados na determinação do prognóstico de pacientes com TCE em outros tempos após o TCE. Da mesma forma, nossos dados não excluem o envolvimento do estresse oxidativo na fisiopatologia das lesões secundárias desencadeadas pelo TCE ou complicações clínico-cirúrgicas ocorridas precocemente (no transporte para o hospital) ou tardiamente, ao longo da internação.

Com relação aos demais resultados do trabalho, salientamos que o presente estudo replicou parte dos dados do IMPACT e de nosso próprio grupo (Martins *et al.*, 2009) incluindo a já bem documentada associação entre a presença de anormalidades pupilares e escores baixos na ECG e a mortalidade.

No trabalho inicial do nosso grupo (Martins *et al.*, 2009), a “odds ratio” ajustada para óbito foi maior em pacientes mais velhos (> 60 anos) em comparação aos mais jovens (até 30 anos) (OR = 2,51, IC 95% 1,31-4,79, p = 0,006). A mortalidade também foi associada à presença de HSA (OR = 1,86, IC 95% 1,23-2,81, p = 0,003) na TC; ECG de 3 ou 4, em comparação com 7 ou 8 (OR 3,97, IC 95% 2,49 - 6,31, p <0,001); com o exame pupilar com midríase bilateral (OR = 11,52, IC 95% 5.56-23.87, p <0,0001) ou anisocóricas (OR = 2,65, IC 95% 1,69-4,17, p <0,0001) em comparação com pupilas isocóricas. A mortalidade também foi associada com admissão entre os anos de 1994 e 1995 (OR = 3,17, IC 95% 1,71 a 5,88, p <0,0001) ou 1996 e 1997 (OR 2,17, 95% CI 1,16 - 4,04, p = 0,01) em comparação aos anos de 2002 a 2004. Houve uma tendência para maior mortalidade em pacientes com lesões tipo III na classificação de TC de Marshall (OR 3,63, IC 95% 0.84-15.76, p = 0,08) do que em

pacientes com TC normal. Pacientes sem trauma torácico apresentaram mortalidade maior do que pacientes com trauma torácico associado (OR 2,02, IC 95% 1,19-3,41, p = 0,009). Nosso trabalho (Martins *et al.*, 2009) demonstrou que a idade avançada, os achados tomográficos, o escore da ECG, o exame pupilar e a presença de trauma torácico na internação de pacientes com TCE grave estão independentemente associados à mortalidade em vigor no momento da alta hospitalar.

Interessantemente, o presente estudo não replicou a associação entre a presença de hemorragia sub-aracnóide e ausência de outro trauma e a mortalidade, como encontramos no estudo de Martins e cols. Acreditamos que deva-se, provavelmente, ao número reduzido da amostra do presente estudo (n =79) em comparação ao anterior (n = 748). Semelhantemente ao estudo IMPACT, encontramos uma associação entre hiperglicemia 12 horas após o TCE e a mortalidade, achado que não foi observado no estudo de Martins e cols. (Martins *et al.*, 2009). Convém salientar que os níveis de glicemia investigados por Martins e colaboradores foram os da admissão, não correspondendo necessariamente ao observado no estudo atual (12 horas após o TCE).

6. CONCLUSÕES

Níveis plasmáticos de TBARS e carbonil medidos 12, 30 e 70 horas após o TCE grave não estão associados à mortalidade dos pacientes ao longo da internação hospitalar.

Nossos achados obviamente não permitem excluir o envolvimento de vias bioquímicas relacionadas ao estresse oxidativo na fisiopatologia do TCE, bem como a potencial utilização destas vias como alvo terapêutico para o tratamento dos pacientes vítimas de TCE.

A utilização destes e outros marcadores biológicos na determinação do prognóstico de longo prazo (após a alta hospitalar), sequelas motoras ou cognitivas e surgimento de transtornos psiquiátricos é um ponto a ser investigado.

A análise por regressão logística múltipla é fundamental para minimizar a identificação de associações espúrias entre potenciais marcadores de prognóstico em TCE.

A medida de TBARS e carbonil, assim como outros marcadores bioquímicos e imunológicos no sangue da veia jugular interna, pode ajudar a aumentar a sensibilidade e especificidade na determinação do prognóstico de pacientes com TCE.

Anormalidades pupilares na admissão, escores inferiores da ECG na admissão e níveis elevados de glicemia 12 horas após o TCE estão associados à maior mortalidade hospitalar de pacientes com TCE grave.

Tabela 1: Mortalidade e variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e neurocirúrgicas de pacientes com TCE grave no momento da alta hospitalar.

Variável	Todos	Desfecho		OR bruto para Óbito (IC 95%)	Nível de p^a
	Pacientes $n = 79$	Sobreviventes $n = 51$ (64,6%)	Óbitos $n = 28$ (35,4%)		
Idade					
Média \pm DP	34,8 (15,6)	33,5 (14,2)	37,3 (17,9)	NA	0,43 ^b
Mediana (IQ 25 – 75)	30 (22 – 45)	30 (20 – 43)	33 (22 – 49)		
Sexo					
Masculino	68 (86,1)	45 (88,2)	23 (88,1)	1,0	0,46
Feminino	11 (13,9)	6 (11,8)	5 (17,9)	1,63 (0,45 – 5,92)	
Insuficiência Renal					
Sim	9 (11,4)	6 (11,8)	3 (10,7)	1,0	0,89
Não	70 (88,6)	45 (88,2)	25 (89,3)	1,11 (0,26 – 4,83)	
Classificação de Marshall					
Lesão Tipo I	4 (5,1)	3 (5,9)	1 (3,6)	1,0	0,79
Lesão Tipo II	21 (26,6)	17 (33,3)	4 (14,3)	0,71 (0,60 – 8,7)	
Lesão Tipo III	9 (11,4)	5 (9,8)	4 (14,3)	2,40 (0,17 – 32,9)	0,51
Lesão Tipo IV	8 (10,1)	6 (11,8)	2 (7,1)	1,0 (0,06 – 16,0)	1,0
Lesão Massa Evacuada	15 (19,0)	10 (19,6)	5 (17,9)	1,5 (0,12 – 18,4)	0,75
Lesão Não-evacuada	22 (27,8)	10 (19,6)	12 (42,9)	3,6 (0,32 – 40,2)	0,30
HSA					
Não	35 (44,3)	24 (47,1)	17 (60,7)	1,0	0,51
Sim	44 (55,7)	27 (52,9)	11 (39,3)	1,37 (0,54- 3,50)	
Trauma associado^c					
Sim	47 (59,5)	33 (64,7)	14 (50,0)	1,0	0,21
Não	32 (40,5)	18 (35,3)	14 (50,0)	1,83 (0,72 – 4,70)	
ECG na admissão					
7 ou 8	30 (38,0)	24 (47,1)	6 (21,4)	1,0	0,69
5 ou 6	16 (20,3)	12 (23,5)	4 (14,3)	1,33 (0,32 – 5,64)	
3 ou 4	33 (41,8)	15 (29,4)	18 (64,3)	4,8 (1,55 – 14,81)	0,006
Pupilas na admissão					
Isocóricas	38 (48,1)	31 (60,8)	7 (25,0)	1,0	0,04
Anisocóricas	31 (39,2)	18 (35,3)	13 (46,4)	3,20 (1,08 – 9,50)	
Midriáticas	10 (12,7)	2 (3,9)	8 (28,6)	17,7 (3,07 – 102,26)	0,001

^a Regressão Logística Binária

^b Teste U de Mann-Whitney.

^c Pacientes que apresentassem trauma torácico, abdominal ou em membros e que necessitaram de abordagem cirúrgica.

Tabela 2: Mortalidade no momento da alta hospitalar e níveis plasmáticos de TBARS e carbonil 12, 30 e 70 horas após o TCE grave.

Variáveis	Desfecho			Nível de p^c
	Todos Pacientes	Sobreviventes	Óbitos	
Amostra de sangue 1	n = 79	n = 51	n = 28	
Horas após o TCE (Mediana, IQ 25 – 75)	12,08 (6,5 – 19,00)	11,0 (6,5 – 19)	13,67 (6,25 – 17,4)	0,69
Níveis de TBARS (Mediana, IQ 25 – 75)	45,86 (14,66 – 237,43)	41,64 (10,19 – 197,10)	57,75 (25,0 – 389,54)	0,09
< 14,7	20 (25,3)	15 (29,4)	5 (17,9)	
Entre 14,7 e 237,4	39 (49,4)	27 (52,9)	12 (42,9)	
> 237,4	20 (25,3)	9 (17,6)	11 (39,3)	0,05 ^d
Níveis de Carbonil (Mediana, IQ 25 – 75)	2,75 (1,05 – 16,19)	2,53 (0,92 – 9,30)	5,45 (1,77 – 21,16)	0,09
< 1,05	20 (25,3)	15 (29,4)	4 (14,3)	
Entre 1,06 e 16,2	39 (49,4)	26 (51,0)	14 (50,0)	
> 16,2	20 (25,3)	10 (19,6)	10 (35,7)	0,06 ^d
Amostra de sangue 2	N = 69 ^a	N=42	N=27	
Horas após o TCE (Mediana, IQ 25 – 75)	30,58 (24,75 -37,0)	30,7 (24,0 – 37,0)	29,25 (25,25 – 36,6)	0,71
Níveis de TBARS (Mediana, IQ 25 – 75)	38,70 (18,8 – 226,47)	35,2 (16,6- 235,62)	42,4 (20,5 – 223,3)	0,36
Níveis de Carbonil (Mediana, IQ 25 – 75)	4,49 (1,23 – 13,35)	4,0 (1,26 – 10,84)	6,75 (1,12 – 14,98)	0,77
Amostra de sangue 3	N = 58 ^b	N=40	N=18	
Horas após o TCE (Mediana, IQ 25 – 75)	70,0 (55,0 – 78,5)	71,5 (59,4-80,0)	62,5 (51,1 – 71,3)	0,1
Níveis de TBARS (Mediana, IQ 25 – 75)	80,49 (58,55 – 382,59)	73,70 (56,2 – 359,6)	92,12 (68,68 – 491,44)	0,37
Níveis de Carbonil (Mediana, IQ 25 – 75)	3,83 (1,59 – 19,71)	3,82 (1,58 – 14,05)	5,27 (2,61 – 29,55)	0,26

^a Amostras de sangue não foram coletadas em 10 pacientes. Um paciente morreu antes da segunda coleta e nove pacientes não realizaram a coleta.

^b Amostras de sangue não foram coletadas em 21 pacientes. Nove pacientes morreram antes da terceira coleta e doze pacientes não realizaram a coleta.

^c Teste U de Mann-Whitney.

^d Teste Exato de Fisher.

Tabela 3: Parâmetros clínicos e laboratoriais no momento da primeira coleta de sangue.

Variável ^a	Todos		Desfecho		Nível de p^f
	Pacientes <i>n</i> = 79	Sobreviventes <i>n</i> = 51	Óbitos <i>n</i> = 28		
Pressão Arterial					
Sistólica	126,2 (30,4)	128,5 (30,6)	121,9 (30,1)		0,37
Diastólica	73,5 (19,6)	75,8 (19,4)	69,5 (19,7)		0,17
Frequência Cardíaca	89,6 (22,1)	89,6 (20)	89,5 (26,0)		1,0
Frequência Respiratória	20,1 (11,0)	20,7 (13,3)	19,0 (4,0)		0,55
PEEP	5,8 (4,4)	6,0 (5,2)	5,6 (2,4)		0,69
Parâmetros gasométricos ^b					
pH	7,37 (0,08)	7,39 (0,07)	7,33 (0,10)		0,003
PCO ₂	32,7 (10,5)	31,5 (6,7)	34,9 (15,1)		0,19
PO ₂	260,6 (254,0)	246,1 (121,3)	286,9 (397,3)		0,51
HCO ₃	18,8 (3,5)	19,2 (3,0)	18,3 (4,2)		0,28
Saturação de O ₂	97,0 (12,0)	98,2 (4,9)	94,9 (19,1)		0,26
pH < 7,35	25 (31,3%)	11 (22,4)	14 (51,9)		
pH ≥ 7,35	51 (63,8%)	38 (77,6)	13 (48,1)		0,01 ^g
Glicemia (mg/dL) ^c	167,2 (74,3)	153,8 (60,7)	191,8 (90,7)		0,04
Entre 70 e 149 mg/dL	38 (48,1%)	30 (62,5%)	8 (30,8%)		
≥ 150mg/dL	36 (45,6%)	18 (37,5%)	18 (69,2%)		0,01 ^g
Sódio sérico (mEq/L) ^d	141,1 (7,1)	139,9 (5,6)	143,4 (9,1)		0,09
< 143 mEq/L	64 (80,0%)	45 (90,0%)	19 (70,4%)		
≥ 144 mEq/L	13 (16,3%)	5 (10,0%)	8 (29,6%)		0,05 ^g
Potássio sérico (mEq/L)	4,4 (4,1)	4,7 (5,1)	3,9 (0,7)		0,48
Uréia sérica (mg/dL)	29,9 (11,4)	29,6 (10,9)	30,5 (12,8)		0,78
Creatinina sérica (mg/dL)	0,93 (0,27)	0,93 (0,25)	0,92 (0,30)		0,74
Hematócrito (Ht)	32,82 (6,4)	33,75 (6,5)	31,13 (5,88)		0,03
Ht < 31%	28 (35,4%)	13 (25,5%)	15 (53,6%)		
Ht ≥ 31%	51 (64,6%)	38 (74,5%)	13 (46,4%)		0,02 ^g
Hemoglobina (Hb) ^e	11,74 (4,18)	12,37 (4,86)	10,55 (2,10)		0,01
Hb < 11 g/dL	32 (40,0%)	16 (32,0%)	16 (59,3%)		
Hb ≥ 11 g/dL	45 (56,3%)	34 (68,0%)	11(40,7%)		0,03 ^g
Leucócitos totais	15846 (6.990)	15475 (7.374)	16490 (6359)		0,56
Plaquetas	189151 (6.0617)	192370 (5.4513)	183667 (7587)		0,57

^a Todas as variáveis estão expressas em média (DP) e algumas delas também estão categorizadas.

^b Em três pacientes, os parâmetros gasométricos não foram determinados.

^c Em cinco pacientes, as glicemias não foram determinadas.

^d Em três pacientes, os sódios séricos não foram determinados.

^e Em dois pacientes, as hemoglobinas não foram determinadas.

^f Teste U de Mann-Whitney.

^g Teste Exato de Fisher.

PEEP = Positive End Expiratory Pressure.

Tabela 4: Modelo de regressão logística que melhor explica a associação entre variáveis independentes e a mortalidade no momento da alta hospitalar

Variável	Todos Pacientes <i>n</i> = 79	Desfecho		OR bruto para óbito (IC 95%)	Nível de <i>p</i>	OR ajustado para óbito (IC 95%)	Nível de <i>p</i>
		Sobreviventes <i>n</i> = 51 (64,6%)	Óbitos <i>n</i> = 28 (35,4%)				
Glicose sérica na primeira amostra:							
Entre 70 e 149 mg/dL	38 (48,1)	30 (62,5)	8 (30,8)	1,0		1,0	
≥150 mg/dL	36 (45,6)	18 (37,5)	18 (69,2)	3,75 (1,36 – 10,37)	0,01	3,49 (1,06 – 11,48)	0,04
Parâmetros de Admissão:							
CGS ≥ 5	46 (48,2)	36 (78,3)	15 (45,5)	1,0		1,0	
CGS < 5	33 (41,8)	10 (21,7)	18 (54,5)	4,32 (1,62 – 11,51)	0,003	3,57 (1,03 – 12,37)	0,04
Pupilas Isocóricas	38 (48,1)	31 (60,8)	7 (25,0)	1,0		1,0	
Pupilas Anisocóricas	31 (39,2)	18 (35,3)	13 (46,4)	3,20 (1,08 – 9,50)	0,04	2,52 (0,70 – 9,12)	0,15
Pupilas Midriáticas	10 (12,7)	2 (3,9)	8 (28,6)	17,7 (3,07 – 102,26)	0,001	20,52 (2,37 – 177,8)	0,006

REFERÊNCIAS:

- Ansari, M. A., K. N. Roberts, *et al.* A time course of contusion-induced oxidative stress and synaptic proteins in cortex in a rat model of TBI. J Neurotrauma, v.25, n.5, May, p.513-26. 2008.
- Balestreri, M., M. Czosnyka, *et al.* Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v.75, n.1, Jan, p.161-2. 2004.
- Bayir, H., V. E. Kagan, *et al.* Neuronal NOS-mediated nitration and inactivation of manganese superoxide dismutase in brain after experimental and human brain injury. J Neurochem, v.101, n.1, Apr, p.168-81. 2007.
- Bayir, H., P. M. Kochanek, *et al.* Oxidative stress in immature brain after traumatic brain injury. Dev Neurosci, v.28, n.4-5, p.420-31. 2006.
- Becelowski, J. e K. Pierzchala. [Dynamic assessment of blood flow in pre-cranial and intracranial arteries in patients with mild head injuries]. Neurol Neurochir Pol, v.36, n.6, Nov-Dec, p.1135-45; discussion 1146-8. 2002.
- Bhalla, U. S. e R. Iyengar. Emergent properties of networks of biological signaling pathways. Science, v.283, n.5400, Jan 15, p.381-7. 1999.
- Blomgren, K. e H. Hagberg. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. Free Radic Biol Med, v.40, n.3, Feb 1, p.388-97. 2006.
- Bouma, G. J. e J. P. Muizelaar. Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebrovascular reactivity after severe head injury. J Neurotrauma, v.9 Suppl 1, Mar, p.S333-48. 1992.
- Bruns, J., Jr. e W. A. Hauser. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. Epilepsia, v.44 Suppl 10, p.2-10. 2003.
- Campello Yurgel, V., N. Ikuta, *et al.* Role of plasma DNA as a predictive marker of fatal outcome following severe head injury in males. J Neurotrauma, v.24, n.7, Jul, p.1172-81. 2007.
- Cernak, I. Animal models of head trauma. NeuroRx, v.2, n.3, Jul, p.410-22. 2005.
- Cherian, L., R. Hlatky, *et al.* Nitric oxide in traumatic brain injury. Brain Pathol, v.14, n.2, Apr, p.195-201. 2004.
- Cherian, L. e C. S. Robertson. L-arginine and free radical scavengers increase cerebral blood flow and brain tissue nitric oxide concentrations after controlled cortical impact injury in rats. J Neurotrauma, v.20, n.1, Jan, p.77-85. 2003.
- Chiueh, C. C. Neuroprotective properties of nitric oxide. Ann N Y Acad Sci, v.890, p.301-11. 1999.

Christian, E., G. Zada, *et al.* A review of selective hypothermia in the management of traumatic brain injury. Neurosurg Focus, v.25, n.4, Oct, p.E9. 2008.

Cohen, M. V. Free radicals in ischemic and reperfusion myocardial injury: is this the time for clinical trials? Ann Intern Med, v.111, n.11, Dec 1, p.918-31. 1989.

Dai, W., H. L. Cheng, *et al.* Quantitative detection of the expression of mitochondrial cytochrome c oxidase subunits mRNA in the cerebral cortex after experimental traumatic brain injury. Brain Res, v.1251, Jan 28, p.287-95. 2009.

Dal-Pizzol, F., C. Ritter, *et al.* Modulation of oxidative stress in response to gamma-radiation in human glioma cell lines. J Neurooncol, v.61, n.2, Jan, p.89-94. 2003.

De Bruijn, S. F. e R. W. Keunen. [Brain injury in boxers and soccer players; an advisory report from the National Health Council of the Netherlands]. Ned Tijdschr Geneesk, v.148, n.45, Nov 6, p.2209-12. 2004.

DETRAN/SC. Anuário Estatístico 2003. 1a Edição. 2004.

Dewitt, D. S. e D. S. Prough. Blast-Induced Brain Injury and Posttraumatic Hypotension and Hypoxemia. J Neurotrauma, Apr 30. 2008.

Dohi, K., K. Satoh, *et al.* Alkoxy radical-scavenging activity of edaravone in patients with traumatic brain injury. J Neurotrauma, v.23, n.11, Nov, p.1591-9. 2006.

Draper, H. H. e M. Hadley. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. Methods Enzymol, v.186, p.421-31. 1990.

Eddy, D. M. Clinical policies and the quality of clinical practice. N Engl J Med, v.307, n.6, Aug 5, p.343-7. 1982.

Emanuel, E. J., D. Wendler, *et al.* What makes clinical research ethical? JAMA, v.283, n.20, May 24-31, p.2701-11. 2000.

Esselman, P. C., S. S. Dikmen, *et al.* Access to inpatient rehabilitation after violence-related traumatic brain injury. Arch Phys Med Rehabil, v.85, n.9, Sep, p.1445-9. 2004.

Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA, v.268, n.17, Nov 4, p.2420-5. 1992.

Floyd, C. L. e B. G. Lyeth. Astroglia: important mediators of traumatic brain injury. Prog Brain Res, v.161, p.61-79. 2007.

Friedlander, R. M. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. N Engl J Med, v.348, n.14, Apr 3, p.1365-75. 2003.

Geeraerts, T., A. Friggeri, *et al.* Posttraumatic brain vulnerability to hypoxia-hypotension: the importance of the delay between brain trauma and secondary insult. Intensive Care Med, v.34, n.3, Mar, p.551-60. 2008.

- Ghajar, J. Traumatic brain injury. Lancet, v.356, n.9233, Sep 9, p.923-9. 2000.
- Graham, D. P. e A. L. Cardon. An update on substance use and treatment following traumatic brain injury. Ann N Y Acad Sci, v.1141, Oct, p.148-62. 2008.
- Greilberger, J., C. Koidl, *et al.* Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Free Radic Res, v.42, n.7, Jul, p.633-8. 2008.
- Gururaj, G. Road traffic deaths, injuries and disabilities in India: current scenario. Natl Med J India, v.21, n.1, Jan-Feb, p.14-20. 2008.
- Halliwell, B. e J. M. Gutteridge. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. Methods Enzymol, v.186, p.1-85. 1990.
- Halpern, C. H., P. M. Reilly, *et al.* Traumatic coagulopathy: the effect of brain injury. J Neurotrauma, v.25, n.8, Aug, p.997-1001. 2008.
- Hillier, S. L., J. E. Hiller, *et al.* Epidemiology of traumatic brain injury in South Australia. Brain Inj, v.11, n.9, Sep, p.649-59. 1997.
- Hlatky, R., A. B. Valadka, *et al.* Intracranial hypertension and cerebral ischemia after severe traumatic brain injury. Neurosurg Focus, v.14, n.4, Apr 15, p.e2. 2003.
- Hopf, H. W. e M. D. Rollins. Wounds: an overview of the role of oxygen. Antioxid Redox Signal, v.9, n.8, Aug, p.1183-92. 2007.
- Ikonomidou, C. e L. Turski. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? Lancet Neurol, v.1, n.6, Oct, p.383-6. 2002.
- Itoh, T., T. Satou, *et al.* Immature and mature neurons coexist among glial scars after rat traumatic brain injury. Neurol Res, v.29, n.7, Oct, p.734-42. 2007.
- Jain, K. K. Neuroprotection in traumatic brain injury. Drug Discov Today, v.13, n.23-24, Dec, p.1082-9. 2008.
- Kochanek, P. M., R. S. Clark, *et al.* Biochemical, cellular, and molecular mechanisms in the evolution of secondary damage after severe traumatic brain injury in infants and children: Lessons learned from the bedside. Pediatr Crit Care Med, v.1, n.1, Jul, p.4-19. 2000.
- Koizumi, M. S., M. L. Lebrao, *et al.* [Morbidity and mortality due to traumatic brain injury in Sao Paulo City, Brazil, 1997]. Arq Neuropsiquiatr, v.58, n.1, Mar, p.81-9. 2000.
- Laplaca, M. C., C. M. Simon, *et al.* CNS injury biomechanics and experimental models. Prog Brain Res, v.161, p.13-26. 2007.

Leon-Carrion, J., R. Dominguez-Morales Mdel, *et al.* Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. Pituitary, v.8, n.3-4, p.197-202. 2005.

Leon-Carrion, J. e F. J. Ramos. Blows to the head during development can predispose to violent criminal behaviour: rehabilitation of consequences of head injury is a measure for crime prevention. Brain Inj, v.17, n.3, Mar, p.207-16. 2003.

Levine, R. L., D. Garland, *et al.* Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. Methods Enzymol, v.186, p.464-78. 1990.

Lissi, E., M. Salim-Hanna, *et al.* Evaluation of total antioxidant potential (TRAP) and total antioxidant reactivity from luminol-enhanced chemiluminescence measurements. Free Radic Biol Med, v.18, n.2, Feb, p.153-8. 1995.

Lowry, O. H., N. J. Rosebrough, *et al.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem, v.193, n.1, Nov, p.265-75. 1951.

Ma, M., B. T. Matthews, *et al.* Immediate short-duration hypothermia provides long-term protection in an in vivo model of traumatic axonal injury. Exp Neurol, v.215, n.1, Jan, p.119-27. 2009.

Maas, A. I., A. Marmarou, *et al.* Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. J Neurotrauma, v.24, n.2, Feb, p.232-8. 2007.

Marion, D. W. Evidenced-based guidelines for traumatic brain injuries. Prog Neurol Surg, v.19, p.171-96. 2006.

Marmarou, A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. Neurosurg Focus, v.22, n.5, p.E1. 2007.

Marshall, L. F. Head injury: recent past, present, and future. Neurosurgery, v.47, n.3, Sep, p.546-61. 2000.

Marshall, L. F., S. B. Marshall, *et al.* A new classification of head injury based on computerized tomography. Journal of Neurosurgery, v.75, n.SUPPL, p.S14-S20. 1991.

Martins, E. T., M. N. Linhares, *et al.* Mortality in severe traumatic brain injury: A multivariate analysis of 748 brazilian patients from Florianópolis City. J Trauma in press. 2009.

Masel, B. E. Rehabilitation and hypopituitarism after traumatic brain injury. Growth Horm IGF Res, v.14 Suppl A, Jun, p.S108-13. 2004.

Mazaux, J. M. e E. Richer. Rehabilitation after traumatic brain injury in adults. Disabil Rehabil, v.20, n.12, Dec, p.435-47. 1998.

Mchugh, G. S., D. C. Engel, *et al.* Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. J Neurotrauma, v.24, n.2, Feb, p.287-93. 2007.

- Mcnett, M. A review of the predictive ability of Glasgow Coma Scale scores in head-injured patients. J Neurosci Nurs, v.39, n.2, Apr, p.68-75. 2007.
- Miettinen, O. S. The modern scientific physician: 1. Can practice be science? CMAJ, v.165, n.4, Aug 21, p.441-2. 2001.
- Murray, G. D., I. Butcher, *et al.* Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. J Neurotrauma, v.24, n.2, Feb, p.329-37. 2007.
- Mushkudiani, N. A., C. W. Hukkelhoven, *et al.* A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes. J Clin Epidemiol, v.61, n.4, Apr, p.331-43. 2008.
- Nayak, C., D. Nayak, *et al.* Relationship between neurological outcome and early oxidative changes in erythrocytes in head injury patients. Clin Chem Lab Med, v.45, n.5, p.629-33. 2007.
- Nayak, C. D., D. M. Nayak, *et al.* Erythrocyte indicators of oxidative changes in patients with graded traumatic head injury. Neurol India, v.56, n.1, Jan-Mar, p.31-5. 2008.
- Nell, V. e D. S. Brown. Epidemiology of traumatic brain injury in Johannesburg--II. Morbidity, mortality and etiology. Soc Sci Med, v.33, n.3, p.289-96. 1991.
- Papadia, S., F. X. Soriano, *et al.* Synaptic NMDA receptor activity boosts intrinsic antioxidant defenses. Nat Neurosci, v.11, n.4, Apr, p.476-87. 2008.
- Perel, P., P. Edwards, *et al.* Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. BMC Med Inform Decis Mak, v.6, p.38. 2006.
- Perneger, T. V. What's wrong with Bonferroni adjustments. BMJ, v.316, n.7139, Apr 18, p.1236-8. 1998.
- Peterson, K., S. Carson, *et al.* Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. J Neurotrauma, v.25, n.1, Jan, p.62-71. 2008.
- Piantadosi, C. A., L. Tatro, *et al.* Hydroxyl radical production in the brain after CO hypoxia in rats. Free Radic Biol Med, v.18, n.3, Mar, p.603-9. 1995.
- Pineda, J. A., K. K. Wang, *et al.* Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury. Brain Pathol, v.14, n.2, Apr, p.202-9. 2004.
- Pinho, R. A., D. Chiesa, *et al.* Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients submitted to a rehabilitation program. Respir Med, v.101, n.8, Aug, p.1830-5. 2007.
- Pratico, D., P. Reiss, *et al.* Local and systemic increase in lipid peroxidation after moderate experimental traumatic brain injury. J Neurochem, v.80, n.5, Mar, p.894-8. 2002.

- Raghupathi, R. Cell death mechanisms following traumatic brain injury. Brain Pathol, v.14, n.2, Apr, p.215-22. 2004.
- Rangel-Castilla, L., J. Gasco, *et al.* Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. Neurosurg Focus, v.25, n.4, Oct, p.E7. 2008.
- Ritter, C., J. C. Moreira, *et al.* Renovascular hypertension, endothelial function, and oxidative stress. N Engl J Med, v.347, n.19, Nov 7, p.1528-30; author reply 1528-30. 2002.
- Rockswold, G. L., R. R. Quickel, *et al.* Hypoxia and traumatic brain injury. J Neurosurg, v.104, n.1, Jan, p.170-1; author reply 171-2. 2006.
- Rockswold, S. B., G. L. Rockswold, *et al.* Hyperbaric oxygen in traumatic brain injury. Neurol Res, v.29, n.2, Mar, p.162-72. 2007.
- Saatman, K. E., A. C. Duhaime, *et al.* Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. J Neurotrauma, v.25, n.7, Jul, p.719-38. 2008.
- Santos, A., N. Borges, *et al.* Catalase activity and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) production in a rat model of diffuse axonal injury. Effect of gadolinium and amiloride. Neurochem Res, v.30, n.5, May, p.625-31. 2005.
- Scholpp, J., J. K. Schubert, *et al.* Lipid peroxidation early after brain injury. J Neurotrauma, v.21, n.6, Jun, p.667-77. 2004.
- Schwarzbold, M., A. Diaz, *et al.* Psychiatric disorders and traumatic brain injury. Neuropsychiatr Dis Treat, v.4, n.4, Aug, p.797-816. 2008.
- Servadei, F., A. Verlicchi, *et al.* Descriptive epidemiology of head injury in Romagna and Trentino. Comparison between two geographically different Italian regions. Neuroepidemiology, v.21, n.6, Nov-Dec, p.297-304. 2002.
- Shao, C., K. N. Roberts, *et al.* Oxidative stress in head trauma in aging. Free Radic Biol Med, v.41, n.1, Jul 1, p.77-85. 2006.
- Skoglund, T. S. e B. Nellgard. Long-time outcome after transient transtentorial herniation in patients with traumatic brain injury. Acta Anaesthesiol Scand, v.49, n.3, Mar, p.337-40. 2005.
- Spaethling, J. M., D. M. Geddes-Klein, *et al.* Linking impact to cellular and molecular sequelae of CNS injury: modeling in vivo complexity with in vitro simplicity. Prog Brain Res, v.161, p.27-39. 2007.
- Tan, S., Y. Sagara, *et al.* The regulation of reactive oxygen species production during programmed cell death. J Cell Biol, v.141, n.6, Jun 15, p.1423-32. 1998.
- Teasdale, G. e B. Jennett. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet, v.2, n.7872, Jul 13, p.81-4. 1974.

Thurman, D. J., C. Alverson, *et al.* Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective. J Head Trauma Rehabil, v.14, n.6, Dec, p.602-15. 1999.

Thurman, D. J., C. M. Branche, *et al.* The epidemiology of sports-related traumatic brain injuries in the United States: recent developments. J Head Trauma Rehabil, v.13, n.2, Apr, p.1-8. 1998.

Tyurin, V. A., Y. Y. Tyurina, *et al.* Oxidative stress following traumatic brain injury in rats: quantitation of biomarkers and detection of free radical intermediates. J Neurochem, v.75, n.5, Nov, p.2178-89. 2000.

Van Baalen, B., E. Odding, *et al.* Traumatic brain injury: classification of initial severity and determination of functional outcome. Disabil Rehabil, v.25, n.1, Jan 7, p.9-18. 2003.

Van Beek, J. G., N. A. Mushkudiani, *et al.* Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. J Neurotrauma, v.24, n.2, Feb, p.315-28. 2007.

Vazquez-Barquero, A., J. L. Vazquez-Barquero, *et al.* The epidemiology of head injury in Cantabria. Eur J Epidemiol, v.8, n.6, Nov, p.832-7. 1992.

Warner, D. S., H. Sheng, *et al.* Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. J Exp Biol, v.207, n.Pt 18, Aug, p.3221-31. 2004.

Weng, G., U. S. Bhalla, *et al.* Complexity in biological signaling systems. Science, v.284, n.5411, Apr 2, p.92-6. 1999.

Xiang, H., K. Kelleher, *et al.* Skiing- and snowboarding-related injuries treated in U.S. emergency departments, 2002. J Trauma, v.58, n.1, Jan, p.112-8. 2005.

Yi, J. H. e A. S. Hazell. N-acetylcysteine attenuates early induction of heme oxygenase-1 following traumatic brain injury. Brain Res, v.1033, n.1, Feb 1, p.13-9. 2005.

Yi, J. H. e A. S. Hazell. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. Neurochem Int, v.48, n.5, Apr, p.394-403. 2006.

APÊNDICE A – Protocolo de coleta – TCE – NUPNEC-UFSC

ADMISSÃO (Primeira Coleta):

Nome: Idade: Sexo: Registro:

Data do Trauma: Hora do Trauma:

Causa do Trauma: Atendimento Pré-Hospitalar

Data da Coleta: Hora da Coleta:

Data da Admissão UTI.: Hora da Admissão UTI:

Neurocirurgia: Tempo de Neurocirurgia:

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

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 ()PEEPGasometria Arterial: pH: O₂CN (litro/min):
PCO₂: HCO₃:
PO₂: SatO₂:

Glicemia: Sódio: Potássio:

Hemograma: Ht Plaquetas:
HbLeucócitos:
Segmentados:

Uréia: 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 ()PEEPGasometria Arterial: pH: O₂CN (litro/min):
PCO₂: HCO₃:
PO₂: Sat O₂:

Glicemia: Sódio: Potássio:

Hemograma: Ht: Plaquetas:
Hb:Leucócitos:
Segmentados:

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

()coluna cervical

()coluna 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:

APÊNDICE B – Produção Científica no período do Mestrado

Artigos completos em Periódicos:

Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 brazilian patients from Florianópolis City. Martins ET, Linhares MN, Sousa DS, Schroeder HK, Meinerz J, Rigo LA, **Hohl A**, Bertotti MM, Gullo J, Dal-Pizzol F, Walz R. J Trauma. **in press**. 2009.

Psychiatric disorders and traumatic brain injury. Schwarzbald M, Diaz A, Martins ET, Rufino A, Amante LN, Thais ME, Quevedo J, **Hohl A**, Linhares MN, Walz R. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008 Aug;4(4):797-816.

Bases fisiopatológicas do traumatismo crânio-encefálico e insuficiência hipofisária pós-traumática. Rodrigues TP, Dias MA, **Hohl A**, Mazzuco TL. Revista Biosáude. 2007 – vol. 9, 40-52.

Pôsteres apresentados em Congressos (publicados em anais):

Avaliação Somatotrófica Tardia em pacientes adultos que sofreram Traumatismo Crânio-Encefálico entre os anos de 2000 a 2004

- Trabalho apresentado na Sessão Pôster do 2º Congresso Brasileiro de Atualização em Endocrinologia e Metabologia (CBAEM), realizado de 21 a 24 de novembro de 2007, em Maceió/AL

- Trabalho apresentado e **PREMIADO (3º lugar)** na Sessão Pôster do III Congresso de Endocrinologia e Metabologia da Região Sul – ENDOSUL 2008, realizado de 10 a 12 de julho de 2008, em Florianópolis/SC

- Na qualidade de **Autor**

Avaliação Tardia do Eixo Hipofisário-Gonadal em pacientes sobreviventes de Traumatismo Crânio-Encefálico grave

- Trabalho apresentado na Sessão Pôster do 2º Congresso Brasileiro de Atualização em Endocrinologia e Metabologia (CBAEM), realizado de 21 a 24 de novembro de 2007, em Maceió/AL

- Trabalho apresentado na Sessão Pôster do III Congresso de Endocrinologia e Metabologia da Região Sul – ENDOSUL 2008, realizado de 10 a 12 de julho de 2008, em Florianópolis/SC

- Na qualidade de **Autor**