



**UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
DIAGNÓSTICO GENÉTICO E MOLECULAR**

CARLA OLIVEIRA DE OLIVEIRA

**CORRELAÇÃO DE LESÕES AUDITIVAS E DE NÍVEIS DE DNA
PLASMÁTICO COM DESFECHO FATAL NO TRAUMATISMO
CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE EM HUMANOS**

CANOAS

Julho 2008.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CARLA OLIVEIRA DE OLIVEIRA

**CORRELAÇÃO DE LESÕES AUDITIVAS E DE NÍVEIS DE DNA
PLASMÁTICO COM DESFECHO FATAL NO TRAUMATISMO
CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE EM HUMANOS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Diagnóstico Genético e Molecular da ULBRA para a
obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Andrea Pereira Regner

Co-orientador: Prof. Dr. Nilo Ikuta

CANOAS

Julho 2008.

Agradeço à minha orientadora, Andrea Regner, pelos seus ensinamentos e, sobretudo, por seu carinho e amizade. Agradeço, também, aos meus professores, aos meus colegas, aos alunos da iniciação científica e à equipe do HPS Canoas. Dedico à minha família.

*“Um professor é a personificada consciência do aluno;
confirma-o nas suas dúvidas;
explica-lhe os motivos de sua insatisfação
e lhe estimula a vontade de melhorar.”*

Thomas Mann, em *Doutor Fausto*.

SUMÁRIO

1 RESUMO.....	06
2 ABSTRACT.....	07
3 INTRODUÇÃO.....	08
3.1.BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS NO TRAUMATISMO CRÂNIO- ENCEFÁLICO GRAVE (ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA).....	12
3.2.SEQÜELA AUDITIVA NO TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE (ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA).....	42
4 JUSTIFICATIVAS	60
5 OBJETIVOS	60
6 ARTIGO ORIGINAL	61
CORRELATION OF AUDITORY SYSTEM LESIONS AND PLASMA DNA LEVELS WITH FATAL OUTCOME FOLLOWING SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY IN HUMANS.....	
7 CONCLUSÕES.....	86
8 PERSPECTIVAS.....	87
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

RESUMO

O trauma é a principal causa de morte em indivíduos abaixo dos 45 anos de idade e aproximadamente 50% das mortes atribuídas ao trauma são devidas ao traumatismo crânio-encefálico (TCE). Atualmente, não existem marcadores prognósticos precisos para vítimas de TCE grave. Biomarcadores, dentre os quais se destaca o DNA plasmático, estão sendo propostos para este fim. O TCE grave também está associado a uma alta incidência de lesões auditivas. Desta forma, nosso objetivo foi investigar se: lesões do sistema auditivo diagnosticadas pelo teste de emissões otoacústicas e concentrações de DNA plasmático se correlacionavam com desfecho primário (morte ou sobrevida) após TCE grave. Dezenove pacientes vítimas de TCE grave (Escala de Coma de Glasgow 3-8 na admissão na sala de emergência), tanto isolado quanto associado com lesões extracranianas, foram incluídos neste estudo prospectivo. Amostras de sangue para controle foram coletadas de 14 voluntários saudáveis. Variáveis clínicas foram investigadas e as tomografias computadorizadas foram analisadas de acordo com a classificação de Marshall. O teste de emissões otoacústicas foi feito na entrada do estudo, no CTI. Sangue venoso periférico foi coletado na admissão no CTI (entrada no estudo), 24 e 48 horas após. O DNA plasmático foi medido através da quantificação do gene da β -globina por PCR em tempo real. A população com TCE foi estratificada pelo desfecho primário (morte ou sobrevida). A taxa de mortalidade foi de 42,1%. Houve uma alta taxa de alterações verificadas pelo teste de emissões otoacústicas (64,7% dos pacientes tiveram, pelo menos, alteração em um ouvido), mas não houve correlação com desfecho fatal. As alterações foram diagnosticadas em ambos ouvidos em 23,5% dos pacientes e unilateralmente em 41,2%. Houve correlação significativa entre altas concentrações de DNA plasmático e desfecho fatal na entrada do estudo, 24 e 48 h após (na entrada, Spearman's $\rho=0,5255$, $p=0,0209$; 24 horas após, Spearman's $\rho=0,6441$, $p=0,0071$; 48 horas após, Spearman's $\rho=0,5411$, $p=0,0304$). A predição de mortalidade no TCE grave pelas concentrações de DNA plasmático, nos pontos de *cut-off* determinados, teve sensibilidade de 88%, 100% e 80% e uma especificidade de 75%, 70% e 73%, na entrada do estudo, 24 e 48 h após, respectivamente. Em conclusão, houve uma alta incidência de lesões no sistema auditivo, contudo, apenas concentrações elevadas de DNA plasmático se correlacionaram com mortalidade após o TCE grave.

ABSTRACT

Trauma is the leading cause of death under 45 years and up to 50% of trauma fatalities are due to brain injury. Nowadays, there are no precise outcome markers for the victims of severe traumatic brain injury (TBI). Biomarkers, among them plasma DNA, are being considered to this purpose. Severe traumatic brain injury (TBI) is also associated with a high rate of auditory system lesions. Therefore, our aim was to investigate whether: auditory system lesions diagnosed by otoacoustic emissions test and plasma DNA concentrations correlated to short-term primary outcome (survival or death) following severe TBI. Nineteen patients victims of severe TBI (Glasgow Coma Scale 3-8 at emergency room admission), either isolated or associated with extracranial injuries, were enrolled in this prospective study. Control blood samples were obtained from 14 healthy volunteers. Clinical variables were investigated and computerized tomography (CT) scans were analyzed according to Marshall classification. Otoacoustic emissions tests were performed at study entry, in the ICU. Peripheral venous blood samples were collected at admission in the ICU (study entry), 24 and 48 hours later. Plasma DNA was measured using a real-time quantitative PCR assay for the β -globin gene. The TBI population was stratified for the primary outcome (death or survival). Mortality rate was 42.1%. There was a high rate of acoustic alterations verified by otoacoustic emissions test (64.7% of the patients had, at least, alteration in one ear), but there was no correlation between the results at otoacoustic emissions test with fatal outcome. The alterations were diagnosed in both ears in 23.5% of the patients and unilaterally in 41.2% of them. There was a significant correlation between higher DNA concentrations and fatal outcome at study entry, 24 h and 48 h later (at study entry, Spearman's $\rho=0.5255$, $p=0.0209$; 24 h later, Spearman's $\rho=0.6441$, $p=0.0071$; 48 h later, Spearman's $\rho=0.5411$, $p=0.0304$). Plasma DNA concentrations, at the determined cut-offs points, predicted mortality with a sensitivity of 88%, 100% and 80% and a specificity of 75%, 70% and 73% at study entry, 24 h and 48 h later, respectively. In conclusion, there was a high rate of auditory system lesions, nevertheless, only higher plasma DNA concentrations were predictors of mortality following severe TBI.

INTRODUÇÃO

O trauma é a principal causa de morte em indivíduos entre 1 e 44 anos (CDC, 1994). O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é o principal determinante de morbidade, incapacidade e mortalidade dentro deste grupo (BRUNS e HAUSER, 2003). A incidência geral de TCE em países desenvolvidos é de 200 por 100.000 indivíduos em risco ao ano, incluindo apenas os pacientes atendidos em hospitais (BRUNS e HAUSER, 2003). No Brasil, dados e estimativas relacionados ao trauma mostram que aproximadamente 50.000 pessoas morrem e 300.000 ficam feridas, em cerca de um milhão de acidentes por ano (SOUSA *et al.*, 1999). O TCE é, portanto, um problema de saúde pública da maior relevância, justificando-se investimentos nas áreas de prevenção, cuidados emergenciais e de reabilitação (FAKHRY *et al.*, 2004).

Adolescentes e adultos jovens são o principal grupo de risco para TCE (BRUNS e HAUSER, 2003). A incidência em homens é pelo menos duas vezes maior que em mulheres (FINFER e COHEN, 2001). No Brasil, dados mostram que a incidência de TCE em homens é ainda maior, podendo chegar a 76,6% dos casos (KOIZUMI, 2000). Acidentes com veículos automotores e quedas são as principais causas de TCE. Nos jovens, os acidentes automobilísticos são os principais responsáveis. Já em pessoas com mais de 65 anos, as quedas são o principal fator associado (GHAJAR, 2000). Metade dos casos de TCE está associada ao consumo de álcool (NIH, 1999), sendo que o álcool está relacionado a todas as causas de TCE (FINFER e COHEN, 2001).

Aproximadamente 65% dos pacientes com TCE grave sobrevivem; contudo, em muitos casos, a recuperação é marcada por seqüelas permanentes, as quais podem ser físicas, cognitivas, comportamentais ou psicossociais. Um terço à metade dos pacientes com TCE grave ficarão pelo menos moderadamente incapacitados. Outros ficarão gravemente incapacitados ou em estado vegetativo. Determinações do prognóstico dos sobreviventes de TCE grave são importantes para o planejamento do tratamento, aconselhamento da família e tomada de decisões sobre os cuidados a longo prazo (SPETTELL *et al.*, 1991).

O TCE é classificado como leve, moderado ou grave com base no nível de consciência ou escore obtido na Escala de Coma de Glasgow (GCS – *Glasgow Coma Scale*), após medidas de ressuscitação. O TCE é categorizado como grave com uma pontuação na GCS de 3 a 8, como moderado com GCS de 9 a 12 e como leve com GCS de 13 a 15 (Ghajar,

2000). Dentre as vítimas de TCE que chegam ao hospital, 10% têm seu TCE classificado como grave, 10% como moderado e 80% como leve (NARAYAN *et al.*, 2002). A GCS tem sido usada como um dos mais importantes preditores de desfecho no TCE, embora outras variáveis, como idade, respostas motoras anormais, achados tomográficos, anormalidades pupilares e episódios de hipóxia e hipotensão tenham sido subseqüentemente introduzidas na tentativa de uma determinação mais acurada do prognóstico. Muitas vezes, há dificuldade na determinação do escore da GCS na Sala de Emergência, devido à intubação ou sedação no atendimento pré-hospitalar (BALESTRERI *et al.*, 2004). A interferência da intoxicação alcoólica na redução do escore da GCS é controversa (STUKE *et al.*, 2007). A GCS foi incorporada em outras escalas de escores de gravidade utilizadas em trauma e em tratamento intensivo, como o TRISS (*Trauma and Injury Severity Score*) e o APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*). Muitas escalas de escore de severidade usadas para trauma, como o ISS (*Injury Severity Score*) e o TRISS, mostraram correlação positiva com mortalidade no TCE (TOSCHLOG *et al.*, 2003). O TRISS também pode ser usado para avaliar estratégias de tratamento pré-hospitalares (DAVIS *et al.*, 2006).

A rápida intervenção nas condições extracranianas do TCE (particularmente o choque e a hipóxia), associada à detecção precoce de lesões intracranianas que produzam efeito de massa, têm feito substancial diferença no prognóstico dos pacientes (MARSHALL, 2000). Os objetivos fundamentais na ressuscitação das vítimas de TCE são a restauração do volume circulante, da pressão arterial, da oxigenação e da ventilação (MARSHALL, 2000). Na fase aguda, é de grande importância iniciar precocemente a ressuscitação adequada, para prevenir hipotensão e hipóxia, as quais podem iniciar mecanismos patofisiológicos que levam a lesão secundária (RUDEHILL *et al.*, 2002). A lesão secundária, que se desenvolve posteriormente ao impacto, é a principal causa de morte intra-hospitalar decorrente de TCE (GHAJAR, 2000). Este dano secundário é causado principalmente por edema cerebral, aumento na pressão intracraniana e subseqüente diminuição na perfusão cerebral, levando a isquemia (GHAJAR, 2000). A pressão intracraniana está aumentada em 50 a 75% dos pacientes com TCE grave e a medida do tempo em que ela estiver acima de 20 mmHg mostrou-se correlacionar fortemente com aumento de morbidade e mortalidade em pacientes com TCE grave (GHAJAR *et al.*, 1995).

A tomografia computadorizada (TC) é o exame de imagem de escolha no manejo da vítima de TCE grave na sala de emergência. Através desse exame, hematomas podem ser rapidamente diagnosticados, favorecendo, quando indicado, tratamento cirúrgico precoce (GENTRY, 1994; LEE e NEWBERG, 2005; TOYAMA *et al.*, 2005; HILLER *et al.*, 2006). É

estimado que aproximadamente 25% dos pacientes com TCE grave apresentem lesões que necessitem intervenção neurocirúrgica (HEEGAARD e BIROS, 2007). A tomografia tem, no entanto, baixa sensibilidade no diagnóstico de lesões não hemorrágicas, o que explica a pobre correlação, muitas vezes observada, entre os achados tomográficos e a pontuação na GCS (GENTRY, 1994). A TC deve ser repetida se houver deterioração do quadro clínico, uma vez que lesões já diagnosticadas podem aumentar ou novas lesões podem se desenvolver, principalmente nas primeiras 12 a 24 horas após o trauma (TOYAMA *et al.*, 2005). Marshall *et al.* (1991) desenvolveram uma classificação para os achados tomográficos no TCE. As alterações tomográficas usadas para a classificação são edema (avaliado pela compressão ou ausência de cisternas), volume de lesões de alta ou mista densidade (coleções hemáticas), desvio de linha média e evacuação de lesão de massa (ZINK, 2001). Vários estudos confirmaram o valor preditivo de prognóstico da Classificação de Marshall em pacientes com TCE (MAAS *et al.*, 2005).

Aproximadamente um terço dos pacientes com TCE grave morrem, mesmo nos melhores centros (NARAYAN *et al.*, 2002). Um melhor prognóstico pode ser alcançado com a rápida ressuscitação no atendimento pré-hospitalar e transferência direta para um Centro de Trauma (GHAJAR, 2000). O tempo decorrido entre o trauma e o início do tratamento é um fator importante para o prognóstico (RUDEHILL *et al.*, 2002). Além disso, a intubação endotraqueal pré-hospitalar diminui o risco de morte em pacientes com TCE (GHAJAR, 2000). No ambiente hospitalar, a monitorização da pressão intracraniana e instituição de perfusão cerebral adequada também estão relacionadas com melhor prognóstico dos pacientes com TCE grave (GHAJAR, 2000).

Há variações nas taxas de incidência, nas causas, na qualidade assistencial e nas taxas de mortalidade por TCE grave entre os países. A partir de maio de 2007, iniciamos um estudo de coorte com pacientes vítimas de TCE grave, no Hospital de Pronto Socorro de Canoas, um Centro de Trauma que é referência para o tratamento do trauma para uma população de aproximadamente 800000 pessoas, na região metropolitana de Porto Alegre, Brasil. Neste centro, estamos desenvolvendo um estudo de acompanhamento de vítimas de TCE grave e investigando variáveis epidemiológicas e clínicas associadas ao desfecho primário dos pacientes. Esta coorte será utilizada tanto para caracterizar a nossa população de pacientes com TCE grave quanto para avaliação da qualidade do tratamento dispensado, a fim de melhor contextualizar nossos resultados no meio científico internacional. Os pacientes incluídos no estudo “Correlação de lesões auditivas e de níveis de DNA plasmático com desfecho fatal no TCE grave em humanos” são uma amostra dos pacientes da coorte

supracitada. Dados preliminares desta coorte foram apresentados no *The Seventh World Congress on Brain Injury*, realizado em Lisboa, Portugal, em 10 de abril de 2008, e publicados no periódico *Brain Injury* (CAVALCANTI *et al.*, 2008).

Dando continuidade à revisão do assunto, contextualizando o tema para o entendimento do estudo “Correlação de lesões auditivas e de níveis de DNA plasmático com desfecho fatal no traumatismo crânio-encefálico grave em humanos”, serão apresentados dois artigos de revisão bibliográfica:

- Biomarcadores prognósticos no traumatismo crânio-encefálico grave;
- Seqüela auditiva no traumatismo crânio-encefálico.

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

**BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS NO TRAUMATISMO
CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE**

Submetido para a Revista Brasileira de Terapia Intensiva.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS NO TCE GRAVE

(Outcome biomarkers following severe TBI)

Carla Oliveira de OLIVEIRA¹

Nilo IKUTA²

Andrea REGNER²

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Genético e Molecular (PPGDGM) da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, Brasil.

¹ Aluna do PPGDGM da ULBRA

² Professor Doutor do PPGDGM da ULBRA.

RESUMO

O trauma é a principal causa de morte em pessoas entre 1 e 44 anos de idade. O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é o principal fator determinante da mortalidade e da morbidade decorrentes do trauma. A predição do prognóstico é um dos principais problemas associados ao TCE grave, já que o valor preditivo variável da avaliação clínica complica a identificação de pacientes com maior risco para desenvolvimento de lesões secundárias e desfecho fatal. Devido a estas questões, há considerável interesse no desenvolvimento de biomarcadores que reflitam a gravidade do dano cerebral e que se correlacionem com mortalidade e prognóstico funcional a longo prazo. As proteínas S100B e NSE estão entre os marcadores mais estudados para este fim, mas há também estudos com a GFAP, a CK-BB, a MBP, o DNA plasmático, a Hsp70, o fator de von Willebrand, as metaloproteinases, o BDNF, dentre outros. Evidências sugerem que a inflamação, o estresse oxidativo, a excitotoxicidade, as respostas neuroendócrinas e a apoptose têm um importante papel no desenvolvimento de lesões secundárias. Marcadores envolvidos nestes processos também estão sendo estudados no TCE. Revisamos estes marcadores, muitos dos quais apresentam resultados promissores para uma futura aplicação clínica.

Palavras-chave: TCE grave; mortalidade; prognóstico funcional; lesão secundária; biomarcadores.

ABSTRACT

Trauma is the leading cause of death among people between 1 and 44 years old. Traumatic brain injury (TBI) is the main determinant of mortality and morbidity caused by trauma. Prediction of outcome is one of the major problems related to severe TBI, since the clinical evaluation presents unreliable predictive value and complicates the identification of the patients with higher risk to develop secondary lesions and fatal outcome. Due to these questions, there is considerable interest in the development of biomarkers that reflect the severity of the brain injury and correlate with mortality and functional outcome. Proteins S100B and NSE are among the most studied markers for this proposal, but also there are studies investigating GFAP, CK-BB, MBP, plasma DNA, Hsp 70, von Willebrand factor, metalloproteinases, BDNF, among others. Evidence suggests that inflammation, oxidative stress, excitotoxicity, neuroendocrine responses and apoptosis have an important role in the development of secondary lesions. Markers involved in these processes are being studied in TBI. We reviewed these biomarkers, some of which present promising results for a future clinical application.

Key words: Severe TBI; mortality; functional outcome; secondary lesion; biomarkers.

1 TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO (TCE)

O trauma é a principal causa de morte em pessoas entre 1 e 44 anos (CDC, 1994). O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é o principal determinante de morbidade, incapacidade e mortalidade dentro deste grupo (BRUNS e HAUSER, 2003). O TCE grave está associado a uma taxa de mortalidade de 30 a 70% (KRAUS *et al.*, 1996) e a recuperação dos sobreviventes é marcada por seqüelas neurológicas graves e por uma qualidade de vida muito prejudicada (FINFER e COHEN, 2001).

A gravidade do TCE é comumente determinada utilizando-se a Escala de Coma de Glasgow (GCS – *Glasgow Coma Scale*). Esta escala é obtida pela observação de três parâmetros: abertura ocular, resposta verbal e resposta motora (FINFER e COHEN, 2001). O TCE é categorizado como grave com uma pontuação na GCS de 3 a 8, como moderado com GCS de 9 a 12 e como leve com GCS de 13 a 15 (GHAJAR, 2000). Dentre as vítimas que chegam ao hospital vivas, 80% têm seu TCE classificado como leve, 10% como moderado e 10% como grave (NARAYAN *et al.*, 2002). O TCE leve é, em geral, concussão cerebral, havendo recuperação neurológica completa, embora muitos pacientes apresentem alterações de memória ou dificuldades na concentração. No TCE moderado, o paciente apresenta estupor ou letargia e no TCE grave, o paciente está comatoso, incapaz de abrir os olhos ou obedecer comandos (GHAJAR, 2000).

Determinações do prognóstico das vítimas de TCE grave são importantes para o planejamento do tratamento, aconselhamento da família e tomada de decisões sobre cuidados a longo prazo (SPETTELL *et al.*, 1991). A GCS tem sido usada como um dos mais importantes preditores de desfecho no TCE, embora outras variáveis, como idade, respostas motoras anormais, achados tomográficos, anormalidades pupilares e episódios de hipóxia e hipotensão tenham sido subseqüentemente introduzidas na tentativa de uma determinação mais acurada do prognóstico. Muitas vezes, há dificuldade na determinação do escore da GCS na Sala de Emergência devido a intubação ou sedação durante o atendimento pré-hospitalar (BALESTRERI *et al.*, 2004). A interferência da intoxicação alcoólica na diminuição da pontuação na GCS é controversa (STUKE *et al.*, 2006).

A GCS foi incorporada em outras escalas de escores de gravidade utilizadas em trauma e em tratamento intensivo, como o TRISS (*Trauma and Injury Severity Score*) e o APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*). Muitas escalas de escore de severidade usadas para trauma, como o ISS (*Injury Severity Score*) e o TRISS, mostraram correlação com mortalidade no TCE (TOSCHLOG *et al.*, 2003). O GOS (*Glasgow Outcome*

Scale) é a escala mais usada para avaliação do prognóstico funcional após o TCE (DA ROCHA *et al.*, 2006). Ela tem cinco categorias, de morte até bom prognóstico funcional, e é normalmente determinada 3, 6 e 12 meses após o trauma (ZINK *et al.*, 2001). Contudo, ela apresenta importantes deficiências e a avaliação precoce do dano cerebral pode ser muito difícil durante a estada do paciente na UTI (DA ROCHA *et al.*, 2006).

A tomografia computadorizada (TC) é o exame de imagem de escolha no manejo da vítima de TCE na Sala de Emergência. Através desse exame, hematomas podem ser rapidamente diagnosticados, favorecendo, quando indicado, tratamento cirúrgico precoce (GENTRY, 1994; LEE e NEWBERG, 2005; TOYAMA *et al.*, 2005; HILLER *et al.*, 2006). A TC tem, no entanto, baixa sensibilidade no diagnóstico de lesões não hemorrágicas, o que explica a pobre correlação, muitas vezes observada, entre os achados tomográficos e a pontuação na GCS (GENTRY, 1994). A TC deve ser repetida se houver deterioração do quadro clínico, uma vez que lesões já diagnosticadas podem aumentar ou novas lesões podem se desenvolver, principalmente nas primeiras 12 a 24 horas após o trauma (TOYAMA *et al.*, 2005). Marshall *et al.* (1991) desenvolveram uma classificação para os achados tomográficos no TCE. As alterações tomográficas usadas para a classificação são: edema (avaliado pela compressão ou ausência de cisternas), volume de lesões de alta ou mista densidade (coleções hemáticas), desvio de linha média e evacuação de lesão de massa (ZINK, 2001). Vários estudos confirmaram o valor preditivo de prognóstico da Classificação de Marshall em pacientes com TCE (MAAS *et al.*, 2005).

A rápida intervenção nas condições extracranianas do TCE (particularmente o choque e a hipóxia), associada à detecção precoce de lesões intracranianas que produzam efeito de massa, tem feito substancial diferença no prognóstico dos pacientes (MARSHALL, 2000). Os objetivos fundamentais na ressuscitação das vítimas de TCE são a restauração do volume circulante, da pressão arterial, da oxigenação e da ventilação (MARSHALL, 2000). É de grande importância iniciar precocemente a ressuscitação adequada para prevenir hipotensão e hipóxia, as quais podem iniciar mecanismos fisiopatológicos que levam a lesão secundária (RUDEHILL *et al.*, 2002).

A lesão cerebral resultante do trauma pode ser dividida em primária e secundária. A lesão primária resulta do trauma tissular direto que ocorre no momento do trauma e é devida à ruptura mecânica do tecido cerebral. A lesão secundária ocorre horas a dias após o trauma inicial e pode levar a danos adicionais e a um pior prognóstico neurológico (FINFER e COHEN, 2001). Uma causa importante de lesão secundária é o desenvolvimento de hipertensão intracraniana (HIC), o que pode ser ocasionado por hematoma intracraniano ou

edema cerebral. A recuperação após o TCE está relacionada à gravidade do dano inicial e à presença de danos secundários (DOBERSTEIN *et al.*, 1993). O dano primário não é reversível. O objetivo tradicional do manejo dos pacientes com TCE tem sido, portanto, limitar o dano secundário pela manipulação da pressão intracraniana e da pressão de perfusão cerebral assim como evitar fatores agravantes, como hipoxemia e hipotensão, a fim de melhorar o prognóstico destes pacientes (FINFER e COHEN, 2001).

A grande variedade de condições associadas e o valor preditivo variável da avaliação clínica complicam a identificação de pacientes com maior risco para o desenvolvimento de HIC e desfecho fatal na fase inicial da lesão traumática (PETZOLD *et al.*, 2002). Devido a essas questões, há considerável interesse no desenvolvimento e posterior aplicação de um marcador bioquímico que reflita a gravidade do dano cerebral e que se correlacione com desenvolvimento de lesão secundária, prognóstico a curto prazo (mortalidade) e prognóstico funcional a longo prazo (Raabe *et al.*, 1999; Ingebrigtsen e Romner, 2002; Townend *et al.*, 2002).

Um bom biomarcador de lesão cerebral deve ser sensível e ter alta especificidade para tecido cerebral. Deve ser medido em soro, pois líquido céfalo-raquidiano nem sempre é disponível, e, no TCE grave, ocorre uma ruptura da integridade da barreira hemato-encefálica (PELINKA *et al.*, 2004). Deve ter pouca variabilidade relacionada a sexo e idade (INGEBRIGTSEN *et al.*, 1999). Deve, também, ter valor clínico em pacientes com politraumatismo associado (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002). Muitas proteínas sintetizadas nas células da astróglia ou nos neurônios têm sido propostas como marcadores de dano celular do SNC (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002). Marcadores relacionados aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos em lesão secundária também estão sendo pesquisados.

2 BIOMARCADORES NO TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE

2.1 Marcadores Teciduais

2.1.1 S100B

A S100 é uma pequena proteína citosólica dimérica, do tipo ligadora de cálcio (RAABE *et al.*, 1999; TOWNEND *et al.*, 2002). Ela tem peso aproximado de 21kDa (BIBERTHALER *et al.*, 2006) e existe em várias formas, dependendo de sua estrutura de

cadeias α e β . A forma $\beta\beta$, que é chamada de S100B, é encontrada na astróglia e células de Schwann. A S100B é altamente específica para tecido do sistema nervoso central, assim como para células de melanoma maligno (RAABE *et al.*, 1999). Contudo, também pode ser encontrada em outros tecidos, como o adiposo (BIBERTHALER *et al.*, 2006).

O aparecimento da S100B no soro pode indicar dano cerebral e aumento na permeabilidade da barreira hemato-encefálica. O pico máximo de concentração ocorre após 20 minutos, sendo ela metabolizada no rim e excretada na urina (meia-vida aproximada entre 30 e 113 minutos) (MUSSACK *et al.*, 2002). Pode ser medida em sangue arterial ou venoso, não é afetada por hemólise, e mantém-se estável por horas, sem necessidade de centrifugação e congelamento imediatos da amostra (RAABE *et al.*, 1999). Níveis elevados de S100B após TCE também podem ser medidos no líquido (PELINKA *et al.*, 2003). A variabilidade da medida de S100B relacionada a sexo e idade não é significativa (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002).

Níveis elevados de S100B têm sido relatados após TCE, acidente vascular encefálico, hemorragia subaracnóide e no pós-operatório de cirurgia cardíaca, quando evolui com complicações neurológicas (RAABE *et al.*, 1999). A S100B também se mostrou elevada em pacientes com choque hemorrágico, estando relacionada com a severidade do choque e hipoperfusão (ROUTSI *et al.*, 2006). Os mecanismos básicos que levam ao aumento sérico da S100B no TCE permanecem desconhecidos. Não está claro se a liberação da proteína depende de dano celular irreversível ou se pode ocorrer após lesão menos severa (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002). Há evidências experimentais de que a secreção de S100B pelos astrócitos possa ser um processo ativo (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002).

No TCE grave, a S100B correlaciona-se com desfecho a curto prazo (morte ou sobrevivência), prognóstico funcional em 6 meses e com critérios de severidade de TCE, como o escore de Marshall e o ISS (RAABE *et al.*, 1999; REGNER *et al.*, 2001a; VOS *et al.*, 2004). Os níveis séricos de S100B estimados nas primeiras horas após TCE grave mostraram-se ser melhor preditores de prognóstico a longo prazo avaliado pela escala de GOS do que o GCS e a escala tomográfica de Marshall (WOERTGEN *et al.*, 1999). Como a S100B tem meia-vida de aproximadamente 2 horas, seus valores aumentados devido ao dano cerebral primário devem retornar aos níveis basais dentro de 12 a 24 horas (RAABE *et al.*, 1999). Portanto, o acompanhamento diário da dosagem de S100B tem grande relevância clínica, pois níveis de S100B em elevação ou persistentemente altos sinalizam dano cerebral secundário (PELINKA *et al.*, 2003). A S100B é um marcador sensível para prever precocemente o desenvolvimento de HIC (PETZOLD *et al.*, 2002).

Níveis aumentados de S100B foram detectados em pacientes com politrauma sem TCE (ANDERSON *et al.*, 2001; SAVOLA *et al.*, 2004). Neste contexto, avaliamos o papel da S100B sérica como um marcador preditivo de desfecho fatal no TCE severo, tanto isolado quanto associado a politraumatismo, e a S100B mostrou-se um biomarcador sensível de desfecho fatal tanto em pacientes com TCE isolado quanto em pacientes com TCE associado a politrauma (DA ROCHA *et al.*, 2006).

2.1.2 Enolase neuronal específica (NSE)

Juntamente com a S100B, é considerada um dos marcadores mais promissores de dano cerebral. A enolase é uma enzima glicolítica que converte 2-fosfo-D glicerato em fosfoenolpiruvato. É funcionalmente ativa como um heterodímero formado por subunidades α , β e γ . As isoenzimas enolases neurais específicas (NSE – *neuron specific enolases*) estão presentes quase que exclusivamente no citoplasma dos neurônios (isoenzima γ - γ) e células neuroendócrinas (isoenzima α - γ) (PELINKA *et al.*, 2005). A massa molecular da NSE é de 78 kDa e sua meia-vida biológica é provavelmente superior a 20 horas (Ingebrigtsen e Romner, 2002).

A NSE é o único marcador que avalia diretamente dano funcional aos neurônios. Ela é liberada passivamente por destruição celular (PELINKA *et al.*, 2005) e suas concentrações aumentadas, após o dano neural, podem ser mensuradas em sangue periférico ou líquido (HERRMANN *et al.*, 2001). A especificidade da NSE é alta e a variabilidade relacionada a sexo e idade é baixa (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002). Um dos principais problemas associados com seu uso como marcador de dano cerebral é a hemólise. Os eritrócitos contêm grande quantidade de NSE e a hemólise pode, portanto, causar um marcado aumento de NSE no sangue (PELINKA *et al.*, 2005).

Níveis de NSE aumentados foram encontrados no sangue e no líquido de pacientes com acidente vascular encefálico, hemorragia intracerebral e após ressuscitação cardio-pulmonar (MEYNAAR *et al.*, 2003) A NSE também aumenta e se associa com lesão cerebral em pacientes com sepse grave e choque séptico (NGUYEN *et al.*, 2006). Células tumorais nos APUDomas, neuroblastomas e carcinomas de pequenas células pulmonares são capazes de produzir NSE e elevar os níveis séricos desta proteína. Por essa razão, a dosagem sérica de NSE tem sido estabelecida como um marcador sérico diagnóstico e prognóstico no manejo clínico dessas neoplasias (SCHOERKHUBER *et al.*, 1999).

Concentrações séricas elevadas de NSE são encontradas no TCE, se correlacionando com a gravidade da lesão (HERRMANN *et al.*, 2001). No TCE grave, a NSE sérica correlaciona-se com desfecho clínico (VOS *et al.*, 2004). Normalmente, ela aumenta nas primeiras 12 horas após o trauma e então diminui nas próximas horas e dias. Aumentos secundários podem ocorrer em pacientes que evoluem com desfecho fatal (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002). A presença de correlação da NSE com os níveis da GCS e achados tomográficos é controversa (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002). Os estudos que relacionam a dosagem de NSE com a pressão intracraniana (PIC) e com desfecho funcional a longo prazo também mostram resultados conflitantes (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002). A NSE também pode estar elevada em pacientes com politrauma sem TCE (documentado por TC) (PELINKA *et al.*, 2005).

2.1.3 Proteína glial fibrilar ácida (GFAP)

A proteína glial fibrilar ácida (GFAP – *Glial Fibrillary Acidic Protein*) é uma proteína filamentar intermediária monomérica, com massa molecular aproximada entre 40 e 53 kDa (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002; PELINKA *et al.*, 2004). Representa a maior parte do citoesqueleto astrogliar e não é encontrada fora do sistema nervoso central, sendo, portanto, altamente específica para tecido cerebral (PELINKA *et al.*, 2004).

Estudos demonstram a utilidade de mensurar a GFAP no líquido como um indicador específico de anormalidade patológica do SNC (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002; VOS *et al.*, 2004). Níveis elevados de GFAP no sangue são encontrados após acidente vascular encefálico, correlacionando-se com prognóstico funcional (HERRMANN *et al.*, 2000).

A GFAP é liberada na corrente sanguínea logo após o TCE. Ela relaciona-se com o grau de severidade do TCE, com a classificação de Marshall e a presença de HIC. A GFAP é mais elevada em pacientes com desfecho primário fatal e com pior desfecho neurológico, avaliado pelo GOS. A GFAP não é liberada no politrauma sem TCE (PELINKA *et al.*, 2004).

2.1.4 Creatina-quinase BB (CKBB)

A CKBB (*creatine kinase brain isoenzyme*) é uma isoforma de creatina-quinase, presente no sistema nervoso central. O cérebro é rico nas isoformas CKBB e CK-mitocondrial e é desprovido de CKMB e CKMM, encontradas, respectivamente, no músculo cardíaco e no

músculo esquelético (COPLIN *et al.*, 1999). A massa molecular da CKBB é de 40-53 kDa (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002).

A CK-BB está localizada nos astrócitos e é liberada quando há lesão anatômica no tecido cerebral. Seus níveis séricos aumentam durante as primeiras horas após o trauma e então caem rapidamente, a menos que ocorra liberação continuada da enzima (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002). A CKBB é rapidamente eliminada e/ou inativada, comparativamente com as outras isoformas de creatina-quinase (SCHWARTZ *et al.*, 1989). A CKBB está presente em outros órgãos, como o intestino grosso, a próstata, o pâncreas, o útero, o fígado e o baço. Não há CKBB em hemácias e a concentração desta enzima no soro é baixa em condições fisiológicas (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002).

Várias situações de lesão cerebral, como parada cardíaca e hemorragia subaracnóide, podem levar a liberação de CKBB no liquor (COPLIN *et al.*, 1999). Foi encontrada associação de níveis séricos elevados de CKBB com morte no período neonatal por lesão cerebral severa (RUTH, 1989). Níveis séricos elevados de CKBB também são encontrados em adenocarcinomas de próstata, mama, ovário, cólon, outros adenocarcinomas do trato gastrointestinal e em carcinoma anaplásico de pequenas células pulmonares (SCHWARTZ *et al.*, 1989).

No TCE grave, estudos mostram correlação do escore de severidade avaliado pela GCS com níveis séricos de CKBB. No entanto, há controvérsias sobre a especificidade e a sensibilidade da determinação sérica de CKBB como um preditor de lesão intracraniana (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002).

2.1.5 Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)

O BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) é uma molécula-chave na neuroplasticidade (GRIESBACH *et al.*, 2008). Ele é expresso em múltiplos tipos celulares, incluindo os neurônios e células da glia (SAHA *et al.*, 2006). A expressão aumentada do BDNF no sistema nervoso central, em resposta a vários estímulos, sugere um papel neuroprotetor para esta neurotrofina (SAHA *et al.*, 2006). Particularmente, respostas inflamatórias parecem estar envolvidas na expressão aumentada de BDNF (CORREALE e VILLA, 2004; SAHA *et al.*, 2006).

O BDNF vem sendo pesquisado em várias desordens neurológicas e psiquiátricas. No TCE, estudos experimentais em ratos têm demonstrado aumentos no RNAm de BDNF no hipocampo, dentro das primeiras 24 horas após o trauma (GRIESBACH *et al.*, 2008).

Estudamos, então, os níveis séricos de BDNF em pacientes vítimas de TCE grave. Encontramos níveis séricos elevados de BDNF nas primeiras horas após o TCE, havendo correlação dos níveis séricos de BDNF com desfecho fatal em pacientes com TCE grave isolado (RODRIGUES *et al.*, 2008).

2.1.6 Proteína mielina básica (MBP)

A MBP (*Mielin Basic Protein*) é uma proteína específica da mielina, com peso molecular de 18.5 kDa). Pode ser liberada no sangue após dano cerebral ou em doenças desmielinizantes (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002). Níveis elevados de MBP são encontrados nas primeiras 24 horas após acidente vascular cerebral e se correlacionam com características clínicas e tomográficas (JAUCH *et al.*, 2006). Concentrações séricas e líquóricas elevadas de MBP foram encontradas em crianças com suspeita de TCE infligido (BERGER *et al.*, 2006). A MPB mostrou-se elevada em pacientes com TCE grave, relacionando-se com o grau de severidade e com mortalidade (INGEBRIGTSEN e ROMNER, 2002).

2.2 Marcadores de Excitotoxicidade e Proteólise

A excitotoxicidade celular é um evento chave na patofisiologia do TCE (ZINK, 2001). Como está bem documentado que o aminoácido excitatório glutamato é rapidamente liberado após dano celular e que altas concentrações de glutamato levam a despolarização de células vizinhas, acredita-se que a liberação do glutamato é o evento sentinela na lesão por excitotoxicidade (ZINK, 2001). A liberação excessiva do glutamato inicia um processo complexo de lesão celular que leva ao influxo de cálcio e morte celular (MARSHALL, 2000). Parte deste processo é mediada pelo receptor de *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) (FINFER e COHEN, 2001, REGNER *et al.*, 2001b).

O influxo de cálcio para a célula é um dos principais fatores envolvidos no desenvolvimento de lesão neuronal irreversível. O TCE, associado à isquemia, pode levar a influxo de cálcio para dentro da célula, através de canais que são abertos tanto por glutamato quanto por voltagem. Esse influxo de cálcio desencadeia reações que ativam intracelularmente enzimas cálcio-dependentes, como as proteases, as quinases, as fosfatases e as fosfolipases, as quais podem modular a perda proteica do citoesqueleto (MARSHALL, 2000; PINEDA *et al.*, 2004). A caspase-3 é um membro da família das caspases das cisteína

proteases, que pode induzir mecanismos de apoptose. Calpaínas são cisteína proteases cálcio-ativadas, historicamente associadas a morte celular necrótica, mas também implicadas nos mecanismos de apoptose (PINEDA *et al.*, 2004). Tanto aumentos de caspase-3 quanto de calpaínas já foram documentados *in vivo* após TCE. Acredita-se que a ativação patológica das calpaínas ocorra pelo aumento do cálcio intracelular (PINEDA *et al.*, 2004). A α -espectrina é o principal substrato de atuação das calpaínas e das caspase-3 cisteína proteases e os produtos de degradação da α -II-espectrina também podem se configurar como biomarcadores no contexto do TCE (PINEDA *et al.*, 2004). No líquido, Pineda *et al.* (2007) documentaram aumento das concentrações dos produtos de degradação da α -II-espectrina, os quais se correlacionaram com severidade da lesão, achados tomográficos e desfecho funcional após TCE grave. Os produtos de degradação da α -II-espectrina gerados pela ação da caspase-3 tiveram uma curva temporal de liberação diferente dos da calpaína, o que sugere que tanto mecanismos de morte celular necróticos quanto apoptóticos são ativados em humanos após o TCE, mas em diferentes pontos temporais. Raghupathi (2004) sugere que os mecanismos de morte celular após TCE podem representar um *continuum* entre as vias apoptóticas e necróticas.

2.3 Marcadores de Morte Celular

2.3.1 Marcadores de apoptose

Evidências crescentes têm demonstrado que a apoptose ocorre após o TCE (PINEDA *et al.*, 2004). A apoptose, em contraste à necrose, requer ativação de vias dependentes de transcrição e translação (ARENDS e WYLLIE, 1991; KANDUC *et al.*, 2002). O início da morte celular apoptótica pode ser ativado por duas vias distintas, normalmente referidas como vias intrínseca e extrínseca (BREDESEN, 2000). A via intrínseca é iniciada pela liberação de citocromo c a partir do espaço intermembrana da mitocôndria para o citosol, levando a ativação de uma cascata de caspases (proteases cistina-dependentes aspartato-específicas) e finalmente à amplificação do sinal apoptótico. O citocromo c mostrou-se elevado no líquido de crianças com TCE (SATCHELL *et al.*, 2005). Em contraste, a via extrínseca pode ser ativada pela ligação a um receptor Fas/Apo-1/CD95 de superfície celular transmembrana, receptor-1 de fator de necrose tumoral (TNF-1), DR3, DR4 e DR5 e seus ligantes correspondentes (ELDADAH e FADEN, 2000; ZHANG *et al.*, 2003) o que resulta em multimerização, recrutamento de moléculas adaptadoras e formação de um complexo ativador de caspases.

Esse complexo sinalizador de morte induzida traz a proximidade de moléculas de zimogênio, levando a auto-ativação das caspases (ELDADAH e FADEN, 2000; KANDUC *et al.*, 2002; LENZLINGER *et al.*, 2002; QIU *et al.*, 2002; LAMBERT *et al.*, 2003). O ligante Fas (FasL) liga-se ao receptor Fas, resultando em multimerização, recrutamento de moléculas adaptadoras e a formação do complexo ativador de caspases. O Fas/FasL é um regulador-chave da apoptose (LAMBERT *et al.*, 2003). O Fas também pode ocorrer em uma forma solúvel (sFas) destituído de uma região transmembrana que pode prevenir as células da apoptose FasL-induzida (CHEN *et al.*, 1994). Muitas linhas de evidência sugerem que os receptores de apoptose participam da morte neural após lesão ao SNC (CHEEMA *et al.*, 1999; RAOUL *et al.*; 1999, 2000; FELDERHOFF-MUESER *et al.*, 2000; ROSEBAUM *et al.*, 2000; MARTIM-VALHALBA *et al.*, 2001; QIU *et al.*, 2002). Nosso grupo de pesquisa avaliou o papel da sFas e do TNF- α como marcadores preditivos de desfecho fatal em homens adultos com TCE isolado. Detectamos níveis elevados de sFas e TNF- α séricos nas vítimas de TCE grave, contudo não houve correlação entre os níveis elevados e desfecho fatal (CRESPO *et al.*, 2007).

2.3.2 DNA plasmático

A dosagem de DNA plasmático no soro ou plasma para diagnóstico clínico, estudo de prognóstico e monitoramento de uma variedade de condições tem sido investigada. Sequências de DNA derivadas de tumores, de fetos e de doadores têm sido detectadas no plasma e no soro de pacientes com câncer, de mulheres grávidas e pacientes transplantados, respectivamente (LO *et al.*, 1997, 1998a, b; JOHNSON e LO, 2002; WANG *et al.*, 2003).

Aumentos significativos de DNA circulante têm sido detectados no plasma de pacientes traumatizados e têm se demonstrado um promissor biomarcador para estratificação de severidade no trauma. O aumento nas concentrações de DNA plasmático foi correlacionado com grau de severidade e o desenvolvimento de complicações pós-traumáticas (LO *et al.*, 2000; LAM *et al.*, 2003). Concentrações elevadas de DNA plasmático também foram relacionadas à severidade de acidentes vasculares encefálicos (RAINER *et al.*, 2003).

O mecanismo pelo qual o DNA livre circulante aumenta após o trauma não está estabelecido. As altas concentrações observadas muito precocemente após lesão sugerem que o DNA extracelular se origine do dano ao tecido (necrose), enquanto mecanismos de apoptose podem contribuir para aumentos persistentes, além da redução (clearance) de DNA

prejudicada, provavelmente por comprometimento dos órgãos responsáveis em função da inflamação sistêmica (LAM *et al.*, 2003).

Nosso grupo publicou estudo avaliando o papel da dosagem de DNA plasmático como um marcador preditivo de desfecho fatal em vítimas de TCE grave. Demonstramos que concentrações significativamente elevadas de DNA plasmático 35.7±5.2 h após o trauma correlacionam-se com mortalidade. Não encontramos correlação entre as concentrações de DNA e a presença de lesões extracranianas associadas (YURGEL *et al.*, 2007).

2.4 Marcadores Inflamatórios

Resposta inflamatória sistêmica intensa, afetando tanto tecido cerebral traumatizado quanto sadio, é freqüente no TCE. A resposta de estresse inflamatório inclui ativação do complemento e supra-regulação de moléculas de adesão no endotélio de vasos cerebrais associada com acúmulo de neutrófilos e produção de citocinas (GOPCEVIC *et al.*, 2007). O papel dos mediadores inflamatórios no desenvolvimento da lesão secundária tem sido investigado. Uma variedade de mediadores está implicada, incluindo citocinas (FINFER e COHEN, 2001). Entre as citocinas, o interesse está particularmente focado na interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral α (TNF α), na interleucina 6 (IL-6) e na interleucina 8 (IL-8) (FINFER e COHEN, 2001; MUSSACK *et al.*, 2002; GOPCEVIC *et al.*, 2007).

A interleucina-8 (IL-8) é considerada uma das principais citocinas envolvidas na patofisiologia do TCE. Ela é produzida por vários tipos celulares, incluindo neutrófilos, células endoteliais, astrócitos e células da micróglia. A liberação de IL-8 é estimulada por outras citocinas, como a IL-1, e por hipóxia, isquemia e reperfusão, os quais são os mecanismos básicos do estresse oxidativo pós-traumático. Numerosos estudos experimentais indicam que a IL-8 tem um papel crucial na resposta inflamatória ao estresse no TCE (GOPCEVIC *et al.*, 2007). Estudos em humanos também sugerem que os níveis plasmáticos de IL-8 possam ser um parâmetro preditivo de mortalidade em TCE grave isolado (MUSSACK *et al.*, 2002; GOPCEVIC *et al.*, 2007).

Os astrócitos e a micróglia, logo após o trauma, liberam IL-1 β e TNF α , levando a uma liberação adicional de citocinas e à produção de mediadores do sistema imune periférico. Estudos clínicos têm demonstrado níveis elevados de TNF α em pacientes com TCE (FINFER e COHEN, 2001; CRESPO *et al.*, 2007).

O papel da IL-6 é mais ambíguo já ela tem tanto ação pro- quanto antiinflamatória. Níveis elevados de IL-6 no plasma e no líquido são encontrados após TCE (FINFER e

COHEN, 2001). A IL-6, por estimular a secreção de vasopressina, pode estar envolvida na patogênese da síndrome de secreção inapropriada de ADH após o TCE (BONDANELLI *et al.*, 2005).

A IL-10 é uma citocina antiinflamatória, que bloqueia a ativação ou atenua a síntese de várias citocinas inflamatórias e de outros compostos, como as metaloproteinases de matriz, que também estão implicadas em lesão celular. A IL-10 também reduz a produção de TNF α pelos astrócitos. A IL-10 pode ter um papel na limitação do dano celular (MARSHALL, 2000).

2.5 Marcadores de Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo parece ser um evento chave na degeneração neuronal pós TCE, quando um aumento nos radicais livres leva a oxidação proteica, peroxidação lipídica e a danos no DNA (GRIESBACH *et al.*, 2008). Radicais livres são compostos altamente reativos, como o superóxido (O_2^-) e o óxido nítrico (FINFER e COHEN, 2001). Eles são produzidos durante o metabolismo aeróbico normal e, em concentrações fisiológicas, não causam efeitos destrutivos na célula. Contudo, na fase aguda do TCE, associada com hipoperfusão e isquemia celular, concentrações aumentadas de radicais livres podem causar instabilidade estrutural de muitos constituintes moleculares da célula (GRUEN e LIU, 1998). O cérebro é particularmente vulnerável ao estresse oxidativo devido a sua alta demanda de oxigênio, intensa produção de radicais livres e altos níveis de metais de transição, como o ferro, que podem catalizar a produção de radicais livres. Além disso, as membranas neuronais são ricas em ácidos graxos polinsaturados, os quais são fonte para as reações de peroxidação lipídica (WON *et al.*, 2002). A peroxidação lipídica das membranas pelos radicais livres ocorre comumente nos pacientes com TCE (MARSHALL, 2000; ZINK, 2001). A membrana torna-se disfuncional, podendo ocorrer lise e morte celular (ZINK, 2001). Os radicais livres também podem lesar células endoteliais, contribuindo para edema vasogênico e citotóxico (FINFER e COHEN, 2001). Quando os tecidos são expostos a estresse oxidativo, a atividade e a expressão de enzimas antioxidantes são aumentadas. A superóxido dismutase (SOD – *superoxide dismutase*) e a glutathione peroxidase (Gpx – glutathione peroxidase) são enzimas antioxidantes cerebrais. A atividade destas enzimas tem se mostrado alterada em estudos com TCE (OZDEMIR *et al.*, 2005; DE OLIVEIRA *et al.*, 2008a).

2.6 Marcadores de Lesão Vascular

O fator von Willebrand (VWF – *Von Willebrand Factor*) é um conhecido marcador de lesão endotelial, sendo que sua concentração aumenta em resposta a vários estímulos (YOKOTA *et al.*, 2002). Esse fator é uma proteína adesiva que promove a iniciação e progressão da formação do trombo no local de dano vascular, por interação com componentes da matriz extracelular e receptores de plaquetas (MENDOLICCHIO e RUGGERI, 2005). Estudos recentes têm sido feitos com intuito de correlacionar níveis plasmáticos de VWF com o prognóstico no trauma. Yokota *et al.* (2002) realizaram um estudo relacionando dois marcadores, a trombomodulina e o VWF, com o TCE grave. Concluíram que ambos são bons indicadores de dano cerebral e de ativação cerebral no trauma. Estudo que avaliou a coagulação e fibrinólise em crianças pós-TCE, evidenciou aumento da hipercoagulabilidade nas primeiras 24 horas, com aumento significativo do VWF e fibrinogênio, com pico na segunda semana (BECKER *et al.*, 1999). Estudamos o papel do VWF como potencial marcador prognóstico em pacientes que sofreram TCE grave, comparando seus níveis plasmáticos com critérios diagnósticos clínicos e de imagem e com desfecho a curto prazo (morte ou sobrevivência). Nosso estudo mostrou que os níveis plasmáticos de VWF aumentaram significativamente em indivíduos que sofreram TCE grave e que se correlacionaram com a pontuação na Classificação de Marshall, sugerindo que o VWF possa ser um marcador de prognóstico desfavorável (DE OLIVEIRA *et al.*, 2007).

As metaloproteinases de matriz (MMPs – *Matrix Metalloproteinases*) são endopeptídeos zinco-dependentes, capazes de degradar a maioria dos componentes da matriz extracelular, como o colágeno, as fibronectinas e as elastinas. Durante o desenvolvimento e fisiologia normais da célula, as metaloproteinases ativadas são requeridas para degradar moléculas de matriz extracelular, permitindo a migração celular (VU e WERB, 2000). Estudos experimentais têm mostrado que os níveis de MMP-9 aumentam após o TCE, degradando componentes da lâmina basal e rompendo a barreira hemato-encefálica (SUEHIRO *et al.*, 2004). Em estudos com camundongos, Wang *et al.* (2000) demonstraram que os níveis de MMP-9 após TCE apresentam elevação que persiste por até uma semana e que esta elevação também ocorre no hemisfério contralateral, sugerindo que, após o trauma, alterações no estado cerebral não estão restritas à zona traumatizada. Nesse mesmo estudo, foi demonstrado que zonas de fraca atividade apresentavam um nível limitado de MMP-2, sugerindo que pequenas elevações de MMP-2 podem ocorrer, em contraste com os estudos relacionados com isquemia encefálica, onde grande elevação da atividade da MMP-2 é

encontrada (Wang *et al.*, 2000). Resultados semelhantes foram encontrados por von Gertten *et al.* (2003), em estudos com ratos. Suehiro *et al.* (2004) encontraram níveis elevados de MMP-9 em pacientes com TCE, na fase aguda, os quais se correlacionaram com níveis elevados de IL-6, sugerindo que a MMP-9 pode ter um importante papel no dano por TCE e que está associada com eventos inflamatórios pós-TCE.

O papel da endotelina 1 (ET-1), um peptídeo vasoconstritor muito potente, na deterioração da perfusão cerebral após o trauma ainda é incerta (MAIER *et al.*, 2007) Pode representar uma manifestação celular de falência de mecanismos autoregulatórios (FINFER e COHEN, 2001). Maier *et al.* (2007) mostraram que ocorre um aumento dos níveis séricos e liquorícos de ET-1 em pacientes com TCE grave na fase aguda.

2.7 Proteínas de Estresse Celular

As proteínas *heat shock* (Hsp) são moléculas altamente conservadas que têm um importante papel em *folding* e *unfolding* ou translocação de proteínas, assim como na montagem e desmontagem de complexos proteicos. Devido a estas funções auxiliares, algumas Hsps têm sido denominadas de chaperones moleculares, por protegerem as células do dano por estresse ambiental (ROKUTAN *et al.*, 1998; SARTO *et al.*, 2000; TAKAYAMA *et al.*, 2003). As Hsps são denominadas de acordo com seu peso molecular (SARTO *et al.*, 2000). A família Hsp70kDa regula processos celulares em condições normais ou de estresse (ROKUTAN *et al.*, 1998; SARTO *et al.*, 2000; POCKLEY, 2003). No cérebro, a Hsp70 pode ser induzida por uma variedade de estímulos patológicos, incluindo isquemia, excitotoxicidade e respostas inflamatórias (DUTCHER *et al.*, 1998; GUZHOVA *et al.*, 2001; RAO *et al.*, 2003; REYNOLDS e ALLEN, 2003; SEIDBERG *et al.*, 2003).

Pittet *et al.* (2002) demonstraram que a Hsp72 (constituente da família Hsp70) pode ser detectada no soro de pacientes com trauma grave dentro de 30 minutos após o trauma e que níveis elevados se associam com desfecho favorável após o trauma. Recentemente, investigamos o papel da proteína Hsp70 como marcador preditivo de mortalidade no TCE grave em homens. Demonstramos que níveis séricos elevados de Hsp70 até 20 horas após o TCE grave se correlacionam com desfecho fatal, sugerindo que a Hsp70 sérica possa ser um promissor biomarcador para casos de TCE grave (DA ROCHA *et al.*, 2005).

2.8 Marcadores Neuroendócrinos

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado que o hipopituitarismo é uma complicação comum do TCE. Entre 23 e 69% dos pacientes demonstram algum grau de hipopituitarismo durante os primeiros 12 meses após o TCE (ACERINI *et al.*, 2006). A deficiência de GH (*Growth Hormone*) é a deficiência hipofisária mais comum induzida por TCE, tanto isoladamente quanto associado com outras deficiências hipofisárias (AIMARETTI *et al.*, 2005). Depois, as deficiências de LH (*Luteinizing Hormone*) e FSH (*Follicular Stimulating Hormone*) são significativamente mais comuns do que as deficiências de ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*), as quais são significativamente mais comuns de que as deficiências de TSH (*Tireoid Stimulating Hormone*) (SCHNEIDER *et al.*, 2007).

A glândula pituitária responde aos eventos agudos traumáticos e muitas mudanças nos níveis hormonais tornam-se aparentes nas primeiras horas ou dias após o trauma (BONDANELLI *et al.*, 2005; TANRIVERDI *et al.*, 2006). Estudos recentes têm mostrado que vários mediadores inflamatórios, incluindo citocinas e radicais livres, podem afetar a função endócrina na fase aguda do TCE (TANRIVERDI *et al.*, 2006). Essas alterações representam parte da resposta adaptativa aguda ao trauma, e podem também ser influenciadas pelas medicações usadas nesta fase, como glicocorticóides, narcóticos ou agentes dopaminérgicos (BONDANELLI *et al.*, 2005). As alterações hormonais da fase aguda após o TCE geralmente não predizem disfunção hipofisária após um ano (TANRIVERDI *et al.*, 2006). A função hipofisária em pacientes com TCE pode melhorar com o tempo, sugerindo que as insuficiências isoladas ou mesmo múltiplas diagnosticadas a curto prazo sejam transitórias. Por outro lado, uma função pituitária normal a curto prazo pode, embora seja raro, tornar-se diminuída 12 meses após o trauma (AIMARETTI *et al.*, 2005).

Agha *et al.* (2004), estudando pacientes vítimas de TCE após admissão na UTI, encontraram 56,5% de disfunção hipofisária na fase aguda do TCE. Estes resultados foram confirmados por Dimopoulou *et al.* (2004), em estudo realizado em condições similares, que mostrou que 53% dos pacientes demonstravam pelo menos uma deficiência no eixo hormonal, sendo que o hipoadrenalismo e a disfunção gonadal eram as deficiências mais frequentes. Tanriverdi *et al.* (2006) encontrou uma correlação positiva entre os níveis de testosterona na fase aguda do TCE e o escore da GCS. Neste mesmo estudo, os níveis de GH e IGF-I não se correlacionaram com a severidade do TCE.

Por outro lado, concentrações séricas elevadas de cortisol estão geralmente presentes durante a fase inicial do trauma e estão associadas com aumento de liberação de ACTH, o

qual presumivelmente decorre da ativação de citocinas, do sistema noradrenérgico e do fator de liberação de corticotrofina (BONDANELLI *et al.*, 2005). Em alguns casos, anormalidades na dinâmica da secreção de cortisol (hipercortisolemia de jejum, abolição do ritmo diurno normal e supressão inadequada após dexametasona) podem persistir por muitos meses após o TCE (BONDANELLI *et al.*, 2005). Tanriverdi *et al.* (2006) em estudo prospectivo onde as dosagens foram feitas nas primeiras 24 horas de internação na UTI e 12 meses após, encontraram que os níveis médios de cortisol estavam significativamente aumentados na fase aguda comparativamente com os níveis medidos 12 meses após, e que os níveis de cortisol estavam positivamente correlacionados com os níveis de ACTH, implicando em uma ativação central do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Contudo, não foi encontrada qualquer correlação entre os níveis de cortisol e a severidade da lesão, embora alguns autores tenham demonstrado correlação entre a GCS e os níveis iniciais de cortisol e entre os níveis de cortisol e o prognóstico. Níveis séricos de globulina ligante ao cortisol podem estar reduzidos em estados catabólicos resultando em níveis de cortisol total desproporcionalmente baixos comparativamente ao cortisol livre (biologicamente ativo) (SCHNEIDER *et al.*, 2007, DE OLIVEIRA *et al.*, 2008b).

Hiperprolactinemia está presente em mais de 50% dos pacientes na fase aguda pós-TCE. A demonstração de uma correlação negativa entre as concentrações de prolactina e a severidade do TCE sugere um bom papel prognóstico para as respostas de prolactina na fase aguda após TCE (BONDANELLI *et al.* 2005, DE OLIVEIRA *et al.*, 2008b). Hipopituitarismo posterior também pode estar presente após o TCE, com diabetes insípido central. A prevalência de diabetes insípido após TCE, na fase aguda, chega a 26% (SCHNEIDER *et al.*, 2007).

Estudos experimentais têm demonstrado aumentos do RNAm da leptina no cérebro de ratos nas primeiras horas após o TCE (BROWN *et al.*, 2008). A leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos que regula a saciedade e o metabolismo energético pela ativação de receptores expressos no hipotálamo. Evidências recentes indicam que a leptina poderia ser neuroprotetora (TANG, 2008). Níveis elevados de leptina foram encontrados em pacientes masculinos com lesão de medula espinhal (WANG *et al.*, 2005).

A aldosterona também já foi estudada como um marcador bioquímico do estágio agudo do TCE (TAKAHASHI *et al.*, 1989).

3 CONCLUSÃO

A pesquisa de biomarcadores com valor prognóstico no TCE grave representa um campo promissor de progresso no manejo do TCE. Alguns biomarcadores, como a S100B e a NSE, estão em fase de estudos clínicos. Contudo, as evidências têm demonstrado novos biomarcadores promissores, dentre os quais se destacam o DNA plasmático, a HSP70, o fator von Willebrand e o BDNF.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACERINI, C.L.; TASKER, R.C.; BELLONE, S.; BONA, G.; THOMPSON, C.J.; SAVAGE, M.O. Hypopituitarism in childhood and adolescence following traumatic brain injury: the case for prospective endocrine investigation. *Eur J Endocrinol*, v. 155, p. 663-669, 2006.

AGHA, A.; ROGERS, B.; MYLOTTI, D.; TALEB, F.; TORMEY, W.; PHILLIPS, J.; THOMPSON, C.J. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 60, p. 584-591, 2004.

AIMARETTI, G.; AMBROSIO, M.R.; DI SOMMA, C.; GASPERI, M.; CANNAVÒ, S.; SCARONI, C.; FUSCO, A.; DEL MONTE, P.; DE MENIS, E.; FAUSTINI-FUSTINI, M.; GRIMALDI, F.; LOGOLUSO, F.; RAZZORE, P.; ROVERE, S.; BENVENGA, S.; DEGLI UBERTI, E.C.; DE MARINIS, L.; LOMBARDI, G.; MANTERO, F.; MARTINO, E.; GIORDANO, G.; GHIGO, E. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, p. 6085-6092, 2005.

ANDERSON, R.E.; HANSSON, L-O.; NILSSON, O.; DIJLAI-MERZOUG, R.; SETTERGREN, G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery*, v. 48, p. 1255-1260, 2001.

ARENDS, M.J.; WYLLIE, A.H. Apoptosis: mechanisms and roles in pathology. *Int. Rev. Experim. Pathol.*, v. 32, p. 223-254, 1991.

BALESTRERI, M.; CZOSNYKA, M.; CHATFIELD, D.A.; STEINER, L.A.; SCHMIDT, E.A.; SMIELEWSKI, P.; MATTA, B.; PICKARD, J.D. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v.75, p. 161-162, 2004.

BECKER, S.; SCHNEIDER, W.; KREUZ, W.; JACOBI, G.; SCHARRER, I.; NOWAK-GOTTL, U. Post-trauma coagulation and fibrinolysis in children suffering from severe cerebro-cranial trauma. *Eur J Pediatr*, v. 158, p. 197-202, 1999.

BERGER, R.P.; DULANI, T.; ADELSON, D.; LEVENTHAL, J.M.; RICHICHI, R.; KOCHANNEK, P.M. Identification of inflicted traumatic brain injury in well-appearing infants using serum and cerebrospinal markers: a possible screening tool. *Pediatrics*, v. 117, p. 325-

332, 2006.

BIBERTHALER, P.; LINSENMAIER, U.; PFEIFER, K.-J.; KROETZ, M.; MUSSACK, T.; KANZ, K.-G.; HOECHERL, E.F.J.; JONAS, F.; MARZI, I., LEUCHT, P.; JOCHUM, M.; MUTSCHLER, W. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury. *Shock*, v. 25, p. 446-453, 2006.

BONDANELLI, M.; AMBROSIO, M.R.; ZATELLI, M.C.; DE MARINIS, L.; DEGLI UBERTI, E.C. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol*, v. 152, p. 679-691, 2005.

BREDESEN, D.E. Apoptosis: overview and signal transduction pathways. *J. Neurotrauma*, v. 17, p. 801-810, 2000.

BROWN, R.; THOMPSON, H.J.; IMRAN, S.A.; UR, E.; WILKINSON, M. Traumatic brain injury induces adipokine gene expression in rat brain. *Neurosci Lett*, v. 432, p. 73-78, 2008.

BRUNS, J.; HAUSER, W.A. The epidemiology of traumatic brain injury. A review. *Epilepsia*, v. 44 (suppl. 10), p. 2-10, 2001.

CDC – Div. of Violence Prevention and Div. of Unintentional Injury Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; Office of Analysis and Epidemiology, National Center for Health Statistics. Deaths resulting from firearm- and motor-vehicle-related injuries – United States, 1968-1991. *JAMA*, 271(7), p. 495-6, 1994.

CHEEMA, Z.F.; WADE, S.B.; WALSH, K.; SOHRABJI, F.; MIRANDA, R.C. Fas/APO [apoptosis]-1 and associated proteins in the differentiating cerebral cortex: induction of caspase-dependent cell death and activation of NF- κ B. *J. Neurosci.*, v. 19, p. 1754-1770, 1999.

CHEN, J.; ZHOU, T.; LIU, C.; SHAPIRO, J.P.; BRAUER, M.J.; KIEFER, M.C.; BARR, P.L.; MOUNTZ, J.D. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science*, v. 263, p. 1759-1762, 1994.

COPLIN, W.M.; LONGSTRETH JR., W.T.; LAM, A.M.; CHANDLER, W.L.; MAYBERG, T.S.; FINE, J.S.; WINN, R. Cerebrospinal fluid creatine kinase-BB isoenzyme activity and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*, v. 56, p. 1348-1352, 1999.

CORREALE, J.; VILLA, A. The neuroprotective role of inflammation in nervous system injuries. *J Neurol*, v. 251, p. 1304-1316, 2004.

CRESPO, A R.T.P.; DA ROCHA, A.B.; JOTZ, G.P.; SCHNEIDER, R.F.; GRIVICICH, I.; PINHEIRO, K.; ZANONI, C.; REGNER, A. Increased serum sFas and TNF α following isolated severe head injury in males. *Brain Inj*, v. 21, p. 441-447, 2007.

DA ROCHA, A.B.; ZANONI, C.; DE FREITAS, G.R.; ANDRÉ, C.; HIMELFARB, S.; SCHNEIDER, R.F.; GRIVICICH, I.; BORGES, L.; SCHWARTSMANN, G.; KAUFMANN,

M.; REGNER, A. Serum Hsp70 as an early predictor of fatal outcome after severe traumatic brain injury in males. *J Neurotrauma*, v. 22, p. 966-977, 2005.

DA ROCHA, A.B.; SCHNEIDER, R.F.; DE FREITAS, G.R.; ANDRÉ, C.; GRIVICICH, I.; ZANONI, C.; FOSSÁ, A.; GEHRKE, J.T.; JOTZ, G.P.; KAUFMANN, M.; SIMON, D.; REGNER, A. Role of S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clin Chem Lab Med*, v. 44, p. 1134-1142, 2006.

DE OLIVEIRA, C.O.; REIMER, A.G.; DA ROCHA, A.B.; GRIVICICH, I.; SCHNEIDER, R.F.; ROISENBERG, I.; REGNER, A.; SIMON, D. Plasma von Willebrand factor levels correlate with clinical outcome of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, v. 24, p. 1331-1338, 2007.

DE OLIVEIRA, C.; MARTINS DIAS, A.; KESPERS, F.A.Z.; CARVALHO, F.S.; LIMA, M.; XAVIER, M.; CAVALCANTI, M.; EMANUELLI, T.; CONTERATO, G.; REGNER, A. Superoxide dismutase plasma concentrations following severe traumatic brain injury in humans. *Brain Inj*, v. 22, suppl. 1, p. 168, 2008a.

DE OLIVEIRA, C.; SCHNEIDER, R.F.; GODOY, D.; LIMA, M.; BARRETO, M.; CAVALCANTI, M.; FRUSTOCKL, L.; FREDERES, S.; REGNER, A. Serum cortisol and prolactin levels following severe traumatic brain injury in males. *Brain Inj*, v. 22, suppl. 1, p. 167-168, 2008b.

DIMOPOULOU, I.; TSAGARAKIS, S.; THEODORAKAPOULOU, M.; DOUKA, E.; ZERVOU, M.; KOUYIALIS, A. T.; THALASSINOS, N.; ROUSSOS, C. Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma: incidence, pattern and predisposing factors. *Intensive Care Med*, v. 30, p. 1051-1057, 2004.

DOBERSTEIN, C.E.; HOVDA, D.A.; BECKER, D.P. Clinical considerations in the reduction of secondary brain injury. *Ann Emerg Med*, v. 22, p. 993-997, 1993.

DUTCHER, S.A.; UNDERWOOD, B.D.; MICHAEL, D.B.; DIAZ, F.G.; WALKER, P.D. Heat-shock protein 72 expression in excitotoxic versus penetrating injuries of the rodent cerebral cortex. *J Neurotrauma*, v. 15, p. 421-432, 1998.

ELDADAH, B.A.; FADEN, A.I. Caspase pathways, neuronal apoptosis, and CNS injury. *J Neurotrauma*, v. 17, p. 811-829, 2000.

FELDERHOFF-MUESER, U.; TAYLOR, D.L.; GREENWOOD, K.; KOZMA, M.; STIBENZ, D.; JOASHI, U.C.; EDWARDS, A.D.; MEHMET, H. Fas/CD95/APO-1 can function as a death receptor for neuronal cells in vitro and in vivo and is upregulated following cerebral hypoxic-ischemic injury to the developing rat brain. *Brain Pathol.*, v. 10, p. 17-29, 2000.

FINFER, S.R.; COHEN, J. Severe traumatic brain injury. *Resuscitation*, v. 48, p. 77-90, 2001.

GENTRY, L.R. Imaging of closed head injury. *Radiology*, v. 191, p. 1-17, 1994.

GHAJAR, J. Traumatic brain injury. *Lancet*, v. 356, p. 923-929, 2000.

GOPCEVIC, A.; MAZUL-SUNKO, B.; MAROUT, J.; SEKULIC, A.; ANTOLJAK, N.; SIRANOVIC, M.; IVANEC, Z.; MARGARITONI, M.; BEKAVAC-BESLIN, M.; ZERKOVIC, N. Plasma interleukin-8 as a potential predictor of mortality in adult patients with severe traumatic brain injury. *Tokohu J Exp Med*, v. 211, p. 387-393, 2007.

GRIESBACH, G.S.; HOVDA, D.A.; GOMEZ-PINILLA, F.; SUTTON, R.L. Voluntary exercise or amphetamine treatment, but not the combination, increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor and synapsin I following cortical contusion injury in rats. *Neuroscience*, v. 154, p. 530-540, 2008.

GRUEN, P.; LIU, C. Current trends in the management of head injury. *Emerg Med Clin North Am*, v. 16, p. 63-83.

GUZHOVA, I.; KISLYAKOVA, K.; MOSKALIOVA, O.; FRIDLANSKAYA, I.; TYTELL, M.; CHEETAM, M.; MARGULIS, B. *In vitro* studies show that Hsp70 can be released by glia and that exogenous Hsp70 can enhance neuronal stress tolerance. *Brain Res*, v. 914, p. 66-73, 2001.

HERRMANN, M.; VOS, P.; WUNDERLICH, M.T.; DE BRUIJN, C.H.M.M.; LAMERS, K.J.B. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*, v. 31, p. 2670-2677, 2000.

HERRMANN, M.; CURIO, N.; JOST, S.; GRUBICH, C.; EBERT, A.D.; FORK, M.L.; SYNOWITZ, H. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 70, p. 95-100, 2001.

HILLER, M.; CZOSNYKA, M.; HUTCHINSON, P.; BALESTRERI, M.; SMIELEWSKI, P.; MATTA, B.; PICKARD, J. Predictive value of initial computerized tomography scan, intracranial pressure, and state of autoregulation in patients with traumatic brain injury. *J Neurosurg*, v. 104, p. 731-737, 2006.

INGEBRIGTSEN, T.; WATERLOO, K.; JACOBSEN, E.A.; LANGBAKK, B.; ROMNER, B. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery*, v. 45, p. 468-476, 1999.

INGEBRIGTSEN, T.; ROMNER, B. Biochemical serum markers of traumatic brain injury. *J Trauma*, v. 52, p. 798-808, 2002.

JAUCH, E.C.; LINDSELL, C.; BRODERICK, J.; FAGAN, S.C.; TILLEY, B.C.; LEVINE, S.R. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke. *Stroke*, v. 37, p. 2508-2513, 2006.

JOHNSON, P.J.; LO, Y.M.D. Plasma nucleic acids in the diagnosis and management of malignant disease. *Clin Chem*, v. 48, p. 1186-1193, 2002.

KANDUC, D.; MITTELMAN, A.; SERPICO, R.; SINIGAGLIA, E.; SINHA, A.; NATALE, C.; SANTACROCE, R.; DI CORCIA, M.G.; LUCCHESI, A.; DINI, L.; PANI, P.;

SANTACROCE, S.; SIMONE, S.; BUCCI, R.; FARBER, E. Cell death: apoptosis vs. Necrosis (review). *Int J Oncol*, v. 21, p. 165-170, 2002.

KRAUS, J.F.; MACARTHUR, D.L.; SILVERMAN, T.A.; JAYARAMAN, M. Epidemiology of brain injury. In: NARAYAN, R.K.; WILBERGER, J.E.Jr.; POVLISHOCK, J.T., editors. *Neurotrauma*. New York: McGraw-Hill, 1996. p. 13-30.

LAM, N.Y.L.; RAINER, T.H.; CHAN, L.Y.S.; JOYNT, G.M.; LO, Y.M.D. Time course of early and late changes in plasma DNA in trauma patients. *Clin Chem*, v. 49, p. 1286-1291, 2003.

LAMBERT, C.; LANDAU, A.M.; DESBARATS, J. Fas – beyond death: a regenerative role for Fas in the nervous system. *Apoptosis*, v. 8, p. 551-562, 2003.

LEE, B.; NEWBERG, A. Neuroimaging in traumatic brain imaging. *NeuroRx*, v. 2, p. 372-383, 2005.

LENZLINGER, P.M.; MARX, A.; TRENTZ, O.; KOSSMANN, T.; MORGANTI-KOSSMANN, M.C. Prolonged intrathecal release of soluble Fas following severe traumatic brain injury in humans. *J. Neuroimmunol.*, v. 22, p. 167-174, 2002.

LO, Y.M.D.; CORBETTA, N.; CHAMBERLAIN, P.F.; RAI, V.; SARGENT, I.L.; REDMAN, C.W.; WAINSCOAT, J.S. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, v. 350, p. 485-487, 1997.

LO, Y.M.D.; TEIN, M.S.C.; LAU, T.K.; HAINES, C.J.; LEUNG, T.N.; POON, P.M.; WAINSCOAT, J.S.; JOHNSON, P.J.; CHANG, A.M.; HJELM, N.M. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet*, v. 62, p. 768-775, 1998a.

LO, Y.M.D.; TEIN, M.S.C.; PANG, C.C.; YEUNG, C.K.; TONG, K.L.; HJELM, N.M. Presence of donor-specific DNA in plasma of kidney and liver transplant recipients. *Lancet*, v. 351, p. 1329-1330, 1998b.

LO, Y.M.D.; RAINER, T.H.; CHAN, L.Y.S.; HJELM, N.M.; COCKS, R.A. Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients. *Clin Chem*, v. 46, p. 319-323, 2000.

MAAS, A.I.R.; HUKKELHOVEN, C.W.P.M.; MARSHALL, L.F.; STEYERBERG, E.W. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomography classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*, v. 57, p. 1173-1182, 2005.

MAIER, B.; LEHNERT, M.; LAURER, H.L.; MARZI, I. Biphasic elevation in cerebrospinal fluid and plasma concentrations of endothelin 1 after traumatic brain injury in human patients. *Shock*, v. 27, p. 610-614, 2007.

MARSHALL, L.F.; MARSHALL, S.B.; KLAUBER, M.R.; VAN BERKUM CLARK, M.; EISENBERG, H.; JANE, J.A.; LUERSSSEN, T.G.; MARMAROU, A.; FOULKES, M.A. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg*, v. 75, p. 14-20, 1991.

- MARSHALL, L.F. Head injury: recent past, present and future. *Neurosurgery*, v. 47, p. 546-561, 2000.
- MARTIN-VALLALBA, A., HAHNE, M., KLEBER, S., VOGEL, J., FALK, W., SCHENKEL, J., KRAMMER, P.H. Therapeutic neutralization of CD95-ligand and TNF attenuates brain damage in stroke. *Cell Death Difference*, v. 8, p. 679-686, 2001.
- MENDOLICCHIO, G.L.; RUGGERI, Z.M. New perspectives on von Willebrand factor functions in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol*, v. 42, p. 5-14, 2005.
- MEYNAAR, I.A.; OUDESMAN-VAN STRAATEN, H.M.; WETERING, J.; VERLOOY, P.; SLAATS, E.H.; BOSMAN, R.J.; SPOEL, J.I.; ZANDSTRA, D.F. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*, v. 29, p. 189-195, 2003.
- MUSSACK, T.; BIBERTHALER, P.; KANZ, K-G.; WIEDEMANN, E.; GIPPNER-STEPPERT, C.; MUTSCHLER, W.; JOCHUM, M. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*, v. 30, p. 2669-2674, 2002.
- NARAYAN, R.K.; MICHEL, M.E.; ANSELL, B.; BAETHMANN, A.; BIEGON, A.; BRACKEN, M.B.; BULLOCK, M.R.; CHOI, S.C.; CLIFTON, G.L.; CONTANT, C.F.; COPLIN, W.M.; DIETRICH, W.D.; GHAJAR, J.; GRADY, S.M.; GROSSMAN, R.G.; HALL, E.D.; HEETDERKS, W.; HOVDA, D.A.; JALLO, J.; KATZ, R.L.; KNOLLER, N.; KOCHANIEK, P.M.; MAAS, A.I.; MAJDE, J.; MARION, D.W.; MARMAROU, A.; MARSHALL, L.F.; McINTOSH, T.K.; MILLER, E.; MOHBERG, N.; MUIZELAAR, J.P.; PITTS, L.H.; QUINN, P.; RIESENFELD, G.; ROBERTSON, C.S.; STRAUSS, K.I.; TEASDALE, G.; TEMKIN, N.; TUMA, R.; WADE, C.; WALKER, M.D.; WEINRICH, M.; WHYTE, J.; WILBERGER, J.; YOUNG, A.B.; YURKEWICZ, L. Clinical trial in head injury. *J Neurotrauma*, v. 19, p. 503-557, 2002.
- NGUYEN, D.N.; SPAPEN, H.; SU, F.; SCHIETTECATTE, J.; SHI, L.; HACHIMI-IDRISSI, S.; HUYGHENS, L. Elevated serum levels of S-100 β protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, v. 34, p. 1967-1974, 2006.
- OZDEMIR, D.; UYSAL, N.; GONENC, S.; ACIKGOZ, O.; SONMEZ, A.; TOPCU, A.; OZDEMIR, N.; DUMAN, M.; SEMIN, I.; OZKAN, H. Effect of melatonin on brain oxidative damage induced by traumatic brain injury in immature rats. *Physiol Res*, v. 54, p. 631-637, 2005.
- PELINKA, L.E.; TOEGEL, E.; MAURITZ, W.; REDL, H. Serum S 100 B: a marker of brain damage in traumatic brain injury with and without multiple trauma. *Shock*, v. 19, p. 195-200, 2003.
- PELINKA, L.E.; KROEPFL, A.; SCHMIDHAMMER, R.; KRENN, M.; BUCHINGER, W.; REDL, H.; RAABE, A. Glial fibrillary acid protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *J Trauma*, v. 57, p. 1006-1012, 2004.
- PELINKA, L.E.; HERTZ, H.; MAURITZ, W.; HARADA, N.; JAFARMADAR, M.;

ALBRECHT, M.; REDL, H.; BAHRAMI, S. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: clinical and experimental findings. *Shock*, v. 24, p. 119-123, 2005.

PETZOLD, A.; GREEN, A.J.E.; KEIR, G.; FAIRLEY, S.; KITCHEN, N.; SMITH, M.; THOMPSON, E.J. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit Care Med*, v. 30, p. 2705-2710, 2002.

PINEDA, J.A.; WANG, K.K.W.; HAYES, R.L. Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury. *Brain Pathol*, v. 14, p. 202-209, 2004.

PINEDA, J.A.; LEWIS, S.B.; VALADKA, A.B.; PAPA, L.; HANNAY, H.J.; HEATON, S.C.; DEMERY, J.A.; LIU, M.C.; AIKMAN, J.M.; AKLE, V.; BROPHY, G.M.; TEPAS, J.J.; WANG, K.K.; ROBERTSON, C.S.; HAYES, R.L. Clinical significance of alphaII-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, v. 24, p. 354-366, 2007.

PITTET, J-F.; LEE, H.; MORABITO, D.; HOWARD, M.B.; WELCH, W.J.; MACKERSIE, R.C. Serum levels of Hsp 72 measured early after trauma correlate with survival. *J Trauma*, v. 52, p. 611-617, 2002.

POCKLEY, A.G. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet*, v. 362, p. 469-476, 2003.

QIU, J.; WHALEN, M.J.; LOWENSTEIN, P.; FISKUM, G.; FAHY, B.; DARWISH, R.; AARABI, B.; YUAN, J.; MOSKOWITZ, M.A. Upregulation of the Fas receptor death-inducing signaling complex after traumatic brain injury in mice and humans. *J. Neurosci.*, v. 22, p. 3504-3511, 2002.

RAABE, A.; GROLMS, C.; SORGE, O.; ZIMMERMANN, M.; SEIFERT, V. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery*, v. 45, p. 477-483, 1999.

RAGHUPATHI, R. Cell death mechanisms following traumatic brain injury. *Brain Pathol*, v. 14, p. 215-222, 2004.

RAINER, T.H.; WONG, L.K.S.; LAM, W.; YUEN, E.; LAM, N.Y.L.; METREWELI, C.; LO, Y.M.D. Prognostic use of circulating plasma nucleic acid concentrations in patients with acute stroke. *Clin Chem*, v. 49, p. 562-569, 2003.

RAO, V.L.R.; DHODDA, V.K.; SONG, G.; BOWEN, K.K.; DEMPSEY, R.J. Traumatic brain injury-induced acute gene expression changes in rat cerebral cortex indentified by GeneChip analysis. *J Neurosci Res*, v. 71, p. 208-219, 2003.

RAOUL, C.; HENDERSON, C.E.; PETTMAN, B. Programmed cell death of embryonic motoneurons triggered through the Fas death receptor. *J. Cell Biol.*, v. 147, p. 1049-1062, 1999.

RAOUL, C.; PETTMAN, B.; HENDERSON, C.E. Active killing of neurons during development and following stress: a role for p75(NTR) and Fas? *Curr. Op. Neurobiol.*, v. 10, p. 11-117, 2000.

REGNER, A.; KAUFMAN, M.; FRIEDMAN, G.; CHEMALE, I. Increased serum S100beta protein concentrations following severe head injury in humans: a biochemical marker of brain death? *Neuroreport*, v. 12, p. 691-694, 2001a.

REGNER, A.; ALVES, L.B.; CHEMALE, I.; COSTA, M.S.; FRIEDMAN, G.; ACHAVAL, M.; LEAL, L.; EMANUELLI, T. Neurochemical characterization of traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*, v. 18, p. 783-792, 2001b.

REYNOLDS, L.P.; ALLEN, G.V. A review of heat shock protein induction following cerebellar injury. *Cerebellum*, v. 2, p. 171-177, 2003.

RODRIGUES, E.; OLIVEIRA, C.; CAMBRUSSI, A.; GOMES, G.; GODOY, D.; DA ROCHA, A.B.; GRIVICICH, I., REGNER, A. Increased serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) following isolated severe traumatic brain injury in humans. *Brain Inj*, v. 22, suppl. 1, p. 165, 2008.

ROHUTAN, K.; HIRAKAWA, T.; TESHIMA, S.; NAKANO, Y.; MIYOSHI, M.; KAWAI, T.; KONDA, E.; MORINAGA, H.; NIKAWA, T.; KISHI, K. Implications of heat shock/stress proteins for medicine and disease. *J Med Invest*, v. 44, p. 137-147, 1998.

ROSEBAUM, D.M.; GUPTA, G.; D'AMORE, J.; SINGH, M.; WEIDENHEIM, K.; ZHANG, H.; KESSLER, J.A. Fas (CD95/APO-1) plays a role in the pathophysiology of focal cerebral ischemia. *J. Neurosci. Res.*, v. 61 p. 686-692, 2000.

ROUTSI, C.; STAMATAKI, E.; NANAS, S.; PSACHOULIA, C.; SATHOPOULOS, A.; KORONEOS, A.; ZERVOU, M.; JULLIEN, G.; ROUSSOS, C. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. *Shock*, v. 26, p. 20-24, 2006.

RUDEHILL, A.; BELLANDER, B-M.; WEITZBERG, E.; BREDBACKA, S.; BACKHEDEN, M.; GORDON, E. Outcome of traumatic brain injuries in 1508 patients: impact of prehospital care. *J Neurotrauma*, v. 19, p. 855-868, 2002.

RUTH, V.J. Prognostic value of creatine kinase BB-isoenzyme in high risk newborn infants. *Arch Dis Child*, v. 64, p. 563-568, 1989.

SAHA, R.N.; LIU, X.; PAHAN, K. Up-regulation of BDNF in astrocytes by TNF- α : a case for the neuroprotective role of cytokine. *J Neuroimmune Pharmacol*, v. 1, p. 212-222, 2006.

SARTO, C.; BINZ, P.; MOCARELLI, P. Heat shock proteins in human cancer. *Electrophoresis*, v. 21, p. 1218-1226, 2000.

SATCHELL, M.A.; LAI, Y.; KOCHANNEK, P.M.; WISNIEWSKI, S.R.; FINK, E.L.; SIEDBERG, N.A.; BERGER, R.P.; DEKOSKY, S.T.; ADELSON, P.D.; CLARK, R.S. Cytochrome c, a biomarker of apoptosis, is increased in cerebrospinal fluid from infants with inflicted brain injury from child abuse. *J Cereb Blood Flow Metab*, v. 25, p. 919-927, 2005.

SAVOLA, O.; PYHTINEN, J.; LEINO, T.K.; SIITONEN, S.; NIEMELÄ, O.; HILLBOM, M. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma*, v. 56, p. 1229-1234, 2004.

SCHNEIDER, H.J.; KREITSCHMANN-ANDERMAHR, I.; GHIGO, E.; STALLA, G.K.;

AGHA, A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *JAMA*, v. 298, p. 1429-1438, 2007.

SCHOERKHUBER, W.; KITTLER, H.; STERZ, F.; BEHRINGER, W.; HOLZER, M.; FROSSARD, M.; SPITZAUER, S.; LAGGNER, A. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*, v. 30, p. 1598-1603, 1999.

SCHWARTZ, J.G.; BAZAN, C., III; GAGE, C.L.; PRIHODA, T.J.; GILLHAM, S.L. Serum creatine kinase isoenzyme BB is a poor index to the size of various brain lesions. *Clin Chem*, v. 35, p. 651-654, 1989.

SEIDBERG, N.A.; CLARK, R.S.; ZHANG, X.; LAI, Y.; CHEN, M.; GRAHAM, S.H.; KOCHANNEK, P.M.; WATKINS, S.C.; MARION, D.W. Alterations in inducible 72-kDa heat shock protein and the chaperone cofactor BAG-1 in human brain after head injury. *J Neurochem*, v. 84, p. 514-521, 2003.

SPETTEL, C.M.; ELLIS, D.W.; ROSS, S.E.; SANDEL, M.E.; O'MALLEY, K.F.; STEIN, S.C.; SPIVACK, G.; HURLEY, A.B. Time of rehabilitation admission and severity of trauma: effect on brain injury outcome. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 72, p. 320-325, 1991.

STUKE, L.; DIAZ-ARRASTIA, R.; GENTILELLO, L. M.; SHAFI, S. Effect of alcohol on Glasgow Coma Scale in head-injured patients. *Ann Surg*, v. 245, pp. 651-655, 2007.

SUEHIRO, E.; FUJISAWA, H.; AKIMURA, T.; ISHIHARA, H.; KAJIWARA, K.; KATO, S.; FUJII, M.; YAMASHITA, S.; MAEKAWA, T.; SUZUKI, M. Increased matrix metalloproteinase-9 in blood in association with activation of interleukin-6 after traumatic brain injury: influence of hypothermic therapy. *J Neurotrauma*, v. 21, p. 1706-1711, 2004.

TAKAHASHI, H.; SATO, H.; TSUJI, Y. Biochemical markers in the acute stage of head injury – aldosterone and CK-BB. *Neurol Med Chi*, v. 29, p. 192-195, 1989.

TAKAYAMA, S.; REED, J.C.; HOMMA, S. Heat shock proteins as regulators of apoptosis. *Oncogene*, v. 22, p. 9041-9047, 2003.

TANG, B.L. Leptin as a neuroprotective agent. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 368, p. 181-185, 2008.

TANRIVERDI, F.; SENYUREK, H.; UNLUHIZARCI, K.; SELCUKLU, A.; CASANUEVA, F.F.; KELESTIMUR, F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 91, p. 2105-2111, 2006.

TOSCHLOG, E.A.; MACCELLIGOT, J.; SAGRAVES, S.G.; SCHENARTS, P.J.; BARD, M.R.; GOETTLER, C.E.; ROTONDO, M.F.; SWANSON, M.S. The relationship of Injury Severity Score and Glasgow Coma Score to rehabilitative potential in patients suffering traumatic brain injury. *Am Surg*, v. 69, p. 491-498, 2003.

TOWNEND, W.J.; GUY, M.J.; PANI, M.A.; MARTIN, B., YATES, D.W. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *J Neurol*

Neurosurg Psychiatry, v. 73, p. 542-546, 2002.

TOYAMA, Y.; KOBAYASHI, T.; NISHIYAMA, Y.; SATOH, K.; OHKAWA, M.; SEKI, K. CT for acute stage of closed head injury. *Radiat Med*, v. 23, p. 309-316, 2005.

VON GERTTEN, C.; HOLMIN, S.; MATHIESEN, T.; NORDQVIST, A.S. Increases in matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 mRNA after cerebral contusion and depolarization. *J Neurosci Res*, v. 73, p. 803-810, 2003.

VOS, P.E.; LAMERS, K.J.; HENDRIKS, J.C.; VAN HAAREN, M.; BEEMS, T.; ZIMMERMAN, C.; VAN GEEL, W.; DE REUS, H.; BIERT, J.; VERBEEK, M.M. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*, v. 62, p. 1303-1310, 2004.

VU, T.H.; WERB, Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes Dev*, v. 14, p. 2123-2133, 2000.

WANG, B.G.; HUANG, H.; CHEN, Y.; BRISTOW, R.E.; KASSAUEI, K.; CHENG, C.; RODEN, R.; SKOLL, L.J.; CHAN, D.W.; SHIH, I. Increased plasma DNA integrity in cancer patients. *Cancer Res*, v. 63, p. 3966-3968, 2003.

WANG, X.; JUNG, J.; ASAHI, M.; CHWANG, W.; RUSSO, L.; MOSKOWITZ, M.A.; DIXON, C.E.; FINI, M.E.; LO, E.H. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on morphological and motor outcomes after traumatic brain injury. *J Neurosci*, v. 20, p. 2037-2042, 2000.

WANG, Y.H.; HUANG, T.S.; LIANG, H.W.; SU, T.C.; CHEN, S.Y.; WANG, T.D. Fasting serum levels of adiponectin, ghrelin, and leptin in men with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 86, p. 1964-1968, 2005.

WOERTGEN, C.; ROTHOERL, R.D.; METZ, C.; BRAWANSKI, A. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma*, v. 47, p. 1126-1130, 1999.

WON, S.J.; KIM, D.Y.; GWAG, B.J. Cellular and molecular pathways of ischemic neuronal death. *J Biochem Mol Biol*, v. 35, p. 67-86, 2002.

YOKOTA, H.; NAOE, Y.; NAKABAYASHI, M.; UNEMOTO, K.; KUSHIMOTO, S.; KUROKAWA, A.; NODE, Y.; YAMAMOTO, Y. Cerebral endothelial injury in severe head injury: the significance of measurements of serum thrombomodulin and the von Willebrand factor. *J Neurotrauma*, v. 19, p. 1007-1015, 2002.

YURGEL, V.C.; IKUTA, N.; DA ROCHA, A.B.; LUNGE, V.R.; SCHNEIDER, R.F.; FONSECA, A.S.K.; GRIVICICH, I.; ZANONI, C.; REGNER, A. Role of plasma DNA as a predictive marker of fatal outcome following severe head injury in males. *J Neurotrauma*, v. 24, p. 1172-1181, 2007.

ZHANG, X.; GRAHAM, S.H.; KOCHANNEK, P.M.; MARION, D.W.; NATHANIEL, P.D.; WATKINS, S.C.; CLARK, R.S. Caspase-8 expression and proteolysis in human brain after severe head injury. *FASEB J*, v. 17, p. 1367-1369, 2003.

ZINK, B.J. Traumatic brain outcome: concepts for emergency care. *Ann Emerg Med*, v. 37, p. 318-332, 2001.

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

SEQÜELA AUDITIVA NO TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO

Submetido para a Revista da Associação Médica Brasileira.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

SEQÜELA AUDITIVA NO TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO

(Hearing Impairment following TBI)

Carla Oliveira de Oliveira¹

Gabriela Grossi²

Patrícia Corso²

Nilo Ikuta³

Andrea Regner³

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Genético Molecular (PPGDGM) da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, Brasil.

¹Aluna do PPGDGM da ULBRA

²Alunas do Curso de Medicina da ULBRA.

³Professor Doutor do PPGDGM.

RESUMO

O trauma é a principal causa de morte em indivíduos entre 1 e 44 anos de idade. O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é o principal determinante da mortalidade e da morbidade decorrentes do trauma. O número de vítimas que sobrevivem ao TCE apresentando seqüelas aumentou significativamente nos últimos anos e as deficiências auditivas decorrentes de TCE têm sido relatadas com frequência. Outros sintomas relacionados à audição, como zumbidos, hiperacusia ou tonturas, também são descritos após o TCE. O dano à audição pode ocorrer tanto em TCE leve quanto grave, com fratura de ossos cranianos associada ou não. Este dano pode ocorrer em qualquer ponto da via auditiva e variar em intensidade desde uma perda auditiva leve até uma perda profunda. A falta de diagnóstico de uma perda auditiva pode levar a prejuízos na reabilitação e na reintegração social do paciente vítima de TCE. Recomenda-se, então, realizar-se pelo menos uma avaliação auditiva mínima após o TCE, para que as perdas auditivas sejam diagnosticadas em estágio precoce, favorecendo estratégias terapêuticas e de reabilitação adequadas.

Palavras-chave: trauma; TCE; perda audiva; tonturas; avaliação auditiva.

SUMMARY

Trauma is the leading cause of death among people between 1 and 44 years old. Traumatic brain injury (TBI) is the major determinant of mortality and morbidity caused by trauma. The number of victims who survive following TBI presenting disabilities is high, and hearing impairments after TBI have been related with frequency. Other symptoms related to hearing, like tinnitus, hyperacusis and vertigo, have also been reported as occurring after TBI. The damage to the auditory pathway can occur in mild or severe TBI, with associated fractures on the cranial bones or not. This damage can occur at any point of the auditory pathway e can range in intensity from mild to profound hearing loss. The lack of diagnosis of a hearing loss can worsen the rehabilitation and social reintegration of victims of TBI. Hence, it is recommended that at least a minimal auditory evaluation be performed after TBI, in order to diagnose hearing losses in the early stage, guiding appropriate therapeutic and rehabilitation strategies.

Key words: trauma; TBI; hearing loss; dizziness; auditory evaluation.

1 TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO (TCE)

O trauma é a principal causa de morte em indivíduos entre 1 e 44 anos.¹ O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é o principal fator determinante da mortalidade e da morbidade decorrentes do trauma. O fato de a maioria das vítimas de TCE ser jovem e previamente saudável torna as conseqüências pessoais, sociais e financeiras do trauma devastadoras.² A incidência geral de TCE em países desenvolvidos é de 200 por 100.000 indivíduos em risco ao ano, incluindo apenas os pacientes atendidos em hospitais.³ No mundo, 15% das pessoas apresentam TCE como causa de morte e a perspectiva é de que esse percentual aumente ainda mais.⁴ Dados e estimativas relacionados ao trauma no Brasil mostram que aproximadamente 50.000 pessoas morrem e 300.000 ficam feridas, em cerca de um milhão de acidentes de trânsito por ano.⁵ O TCE também é a principal causa de seqüelas no adulto jovem, as quais podem ser tanto físicas quanto cognitivas, comportamentais e sociais.⁶

Adolescentes e adultos jovens são o principal grupo de risco para TCE.³ As taxas de incidência para homens são pelo menos duas vezes maiores que aquelas para mulheres.⁴ No Brasil, dados mostram que a incidência de TCE em homens é ainda maior, podendo chegar até a 76,6% dos casos.⁷ Os acidentes com os veículos automotores e as quedas são as principais causas de TCE. Nos jovens, os acidentes automobilísticos são os principais responsáveis. Já em pessoas com mais de 65 anos, as quedas são o principal fator associado.⁸ O álcool é um fator de contribuição importante relacionado a todas as causas de TCE.⁴

A gravidade do TCE é comumente determinada utilizando-se a Escala de Coma de Glasgow (ECG). Esta escala é obtida pela observação de três parâmetros: abertura ocular, resposta verbal e resposta motora. Pontuações na ECG entre 14 e 15 indicam trauma leve, entre 9 e 13 indicam trauma moderado e entre 3 e 8, trauma grave.⁴ O TCE leve é, em geral, concussão cerebral e há recuperação neurológica completa, embora muitos pacientes apresentem alterações de memória ou dificuldades na concentração. No TCE moderado, o paciente pode apresentar estupor, letargia, agitação, e no TCE grave, o paciente está comatoso, incapaz de abrir os olhos ou obedecer comandos.⁸ Dentre as vítimas de TCE que chegam ao hospital, 10% têm seu TCE classificado como grave, 10% como moderado e 80% como leve.⁹ No TCE leve há recuperação praticamente completa, mesmo sem tratamento, e no TCE grave, a recuperação é marcada por incapacidades severas e uma qualidade de vida muito prejudicada.⁴ Aproximadamente 65% dos pacientes com TCE grave sobrevivem. Um

terço à metade dos pacientes com TCE grave ficarão pelo menos moderadamente incapacitados. Outros ficarão gravemente incapacitados ou em estado vegetativo.¹⁰

Escores baixos na ECG podem não retratar fielmente a gravidade do TCE no atendimento inicial, visto que alterações sistêmicas ou o uso de álcool ou drogas podem alterar esse parâmetro.⁵ Muitas vezes, há dificuldade na determinação do escore da ECG devido ao atendimento pré-hospitalar mais agressivo, envolvendo sedação precoce e intubação. A ECG tem sido usada como um dos mais importantes preditores de desfecho do TCE, embora outras variáveis, como idade, respostas motoras anormais, achados tomográficos, anormalidades pupilares e episódios de hipóxia e hipotensão, tenham sido subsequente introduzidos na tentativa de uma determinação mais acurada do prognóstico.¹¹

O dano cerebral resultante do trauma pode ser dividido em primário e secundário. O dano primário resulta do trauma tissular direto que ocorre no momento do trauma e é devido à ruptura mecânica de tecido cerebral. A lesão secundária ocorre horas a dias após o trauma inicial e pode levar a danos adicionais e a um pior prognóstico neurológico.⁴ Uma causa importante de lesão secundária é o desenvolvimento de hipertensão intracraniana, o que pode ser ocasionado por hematoma intracraniano ou edema cerebral.¹² A recuperação após o TCE está relacionada com a gravidade do dano inicial e à presença de danos secundários.¹² O dano primário não é reversível. O objetivo tradicional do manejo dos pacientes com TCE tem sido, portanto, limitar o dano secundário, pela manipulação da pressão intracraniana e da pressão de perfusão cerebral, assim como evitar fatores agravantes como hipoxemia e hipotensão, a fim de melhorar o prognóstico destes pacientes.⁴

A rápida intervenção nas condições extracranianas do TCE (particularmente o choque e a hipóxia), associada à detecção precoce de lesões intracranianas que produzam efeito de massa, tem feito substancial diferença no prognóstico dos pacientes. Os objetivos fundamentais na ressuscitação das vítimas de TCE são a restauração do volume circulante, da pressão arterial, da oxigenação e da ventilação.¹³ O tempo decorrido entre o trauma e o início do tratamento é um fator importante para o prognóstico. Um aspecto muito importante no atendimento pré-hospitalar ao paciente inconsciente com TCE é assegurar a permeabilidade da via aérea e manter ventilação adequada. A introdução de um atendimento pré-hospitalar efetivo pode melhorar o prognóstico das vítimas de TCE.¹⁴

A tomografia computadorizada é o exame de imagem de escolha no manejo do paciente com TCE em sua fase aguda.¹⁵ Através da tomografia, hematomas podem ser diagnosticados, favorecendo tratamento cirúrgico precoce, e também pode-se ter uma

estimativa da pressão intracraniana.¹⁶ Características como o tamanho das cisternas e dos ventrículos e a magnitude do desvio de linha média correlacionam-se com aumento da pressão intracraniana.¹⁷ Em 1991, Marshall *et al* propuseram uma classificação dos pacientes com TCE baseada em achados tomográficos. Os pacientes são categorizados de acordo com a presença ou não de lesões que produzam efeito de massa e com sinais de pressão intracraniana aumentada. Vários estudos confirmaram o valor preditivo da Classificação de Marshall no desfecho de pacientes com TCE.¹⁸

O número de vítimas que sobrevivem ao TCE apresentando seqüelas aumentou significativamente nos últimos anos. O TCE é a principal causa de incapacidade a longo prazo em crianças e adultos jovens.¹⁹ Algumas deficiências, como as perdas auditivas, podem passar despercebidas nas fases iniciais, quando problemas mais vitais estão em foco.²⁰ Enfocaremos, a seguir, aspectos relacionados às perdas auditivas decorrentes do TCE.

2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA SEQÜELA AUDITIVA NO TCE

As deficiências auditivas são seqüelas bem conhecidas do TCE, tanto em adultos quanto em crianças.^{20, 21, 22} A incidência de perda auditiva, mesmo após TCE leve, varia de 7 a 50%.²⁰ Em traumas graves, a incidência chega a 56%.²³ Outros sintomas relacionados à audição, como zumbido, hiperacusia ou tonturas, também são freqüentes após o TCE. A incidência de tonturas pós TCE mesmo leve varia de 15 a 78%, e após traumatismo do tipo Whiplash, a queixa inicial de vertigem ocorre em 40 a 80% dos pacientes.^{24, 25, 26}

Devido à própria natureza violenta do TCE, os pacientes tornam-se suscetíveis a vários tipos de lesões envolvendo o sistema auditivo.²⁷ A lesão auditiva pode ocorrer em via periférica ou central, sendo que as estruturas periféricas, isto é, o ouvido médio ou a cóclea, representam os locais mais comuns de trauma.²¹ O dano ao sistema auditivo periférico ou central pode ocorrer como lesão primária ou secundária. Um trauma primário pode ocorrer como resultado de um trauma direto ao ouvido médio ou interno, como pode ocorrer em fraturas da base do crânio, ou por ruptura ou estiramento das vias auditivas centrais. Lesão secundária pode ocorrer precocemente devido à pressão intracraniana (PIC) elevada ou mais tardiamente por degeneração axonal difusa.²⁰

A perda auditiva é comum tanto em casos de TCE com fratura da base do crânio como em casos de TCE sem fratura. Em ambos os casos, perdas auditivas condutivas ou neurossensoriais podem ocorrer.²⁰ As perdas condutivas são as perdas que ocorrem nos mecanismos de condução do som do meio externo até a cóclea, ou seja, por lesão no ouvido

externo ou ouvido médio. As perdas neurossensoriais são as perdas que ocorrem por lesão na cóclea ou nas vias auditivas neurais entre a cóclea e o córtex auditivo.

3 FRATURA DE OSSO TEMPORAL COMO MECANISMO DE LESÃO AUDITIVA

A lesão mais pronunciada relacionada à perda de audição é a fratura do osso temporal, que ocorre em 30 a 75% dos pacientes com TCE.²⁸ Estas fraturas estão associadas a complicações que podem diminuir significativamente a qualidade de vida do paciente, tais como: paresia ou paralisia facial, fístula liquórica, perda auditiva condutiva ou neurossensorial e tonturas ou desequilíbrio.^{29,30} Os critérios clínicos de fratura de osso temporal são otorragia, hemotímpano, equimose na região mastóidea, otoliquorréia, perda auditiva, disfunção vestibular e paralisia ou paresia do nervo facial.³¹ A taxa de complicações da fratura de osso temporal varia na literatura. A incidência de paralisia facial varia de 7 a 30%, fístula liquórica de 15 a 45% e de perda auditiva de 24 a 81%. A porcentagem registrada de perda auditiva é maior nos centros de trauma que contam com otorrinolaringologistas, possivelmente como um reflexo da atenção mais próxima destes profissionais no diagnóstico da lesão.²⁹

A fratura de osso temporal pode ser longitudinal ou transversa (em 80 e 20% dos casos respectivamente), sendo que as fraturas transversas têm um potencial maior de causar complicações mais sérias.^{20,29,32} Nas fraturas longitudinais, normalmente a membrana timpânica e a cadeia ossicular estão rompidas, resultando em uma perda auditiva condutiva. Otorragia é comum nas fraturas longitudinais, e 25% dos pacientes com este tipo de fratura têm lesão do nervo facial.^{31,32} Já nas fraturas transversas, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam paralisia facial, e danos ao labirinto, à cóclea e ao oitavo nervo podem resultar em perda auditiva neurossensorial ou disfunção vestibular. Quando a cápsula ótica está envolvida, atingindo labirinto ou cóclea, a perda auditiva neurossensorial é de grau profundo.^{20,29,30} Como fraturas de cápsula ótica cicatrizam por fibrose e não por formação de calo ósseo, os pacientes apresentam um risco permanente de desenvolver meningite.³¹

O manejo da paralisia facial por trauma de osso temporal depende da apresentação clínica da paralisia e do resultado dos testes eletrodiagnósticos. A exploração do nervo facial está indicada quando há início imediato de paralisia completa e evidência de degeneração do nervo facial maior que 90% pela eletroneuronografia.²⁸

Os casos de fístula liquórica pós traumática freqüentemente resultam em drenagem serosanguinolenta pelo ouvido.²⁸ Rinoliquorréia pode resultar de fratura da porção petrosa do

osso temporal.³¹ A otoliquorréia ocorre quando a fratura do osso temporal lacera tanto a dura-máter quanto a membrana timpânica ou, então, quando a fratura causa laceração diretamente no conduto auditivo externo.³¹ O sinal de halo ou do duplo anel, que ocorre quando o líquido separa-se do sangue, é altamente sugestivo de fístula liquórica. A presença de beta-2 transferrina no fluido é 100% sensível e 95% específica na identificação de fístula liquórica.²⁸ O tratamento inicial da fístula liquórica é conservador, com repouso no leito, cabeceira da cama elevada e orientações para evitar esforços de tosse ou de assoar o nariz. O uso de antibióticos é controverso.^{28,31}

O otorrinolaringologista deve ser chamado para avaliar e tratar as complicações associadas a fratura do osso temporal. Cortes tomográficos de alta resolução devem ser obtidos se for necessária intervenção cirúrgica, especialmente na presença de complicações otológicas graves, como paralisia facial ou fístula liquórica persistente.²⁹

4 TIPOS DE SEQÜELAS AUDITIVAS

4.1 Perdas Auditivas Condutivas Pós TCE

Sangramento no ouvido médio (hemotímpano) é a causa mais freqüente de perda auditiva do tipo condutivo pós TCE, e neste caso a acuidade auditiva deverá retornar ao normal quando o sangue acumulado for reabsorvido, o que geralmente ocorre dentro de 4 a 6 semanas após o trauma.^{21,25} O grau da perda condutiva pós trauma normalmente varia de leve a moderado.²³ Algumas vezes, o hemotímpano pode estar associado a fístula liquórica devido à fratura de osso temporal.²⁵ Perdas auditivas condutivas secundárias a TCE sem fratura podem ocorrer, mas não são comuns.²⁵

Quando o ouvido médio é atingido, também pode haver ruptura da cadeia ossicular por fratura ou luxação.²¹ Luxações incudo-maleolares e incudo-estapedianas são mais comuns do que fraturas isoladas dos ossículos. Fraturas da supraestrutura do estapédio são relativamente raras.³³ Se uma perda auditiva condutiva persiste após quatro a seis semanas, e o ouvido médio está adequadamente aerado, está indicada timpanotomia exploradora para avaliação e reconstrução da cadeia ossicular.²⁵ Pode-se obter melhora funcional da audição pela lise de adesões pós-traumáticas e correção de lesões na cadeia ossicular.²⁹

Perfurações de membrana timpânica no TCE sem fratura de osso temporal são raras. Podem ocorrer quando uma força direta é aplicada ao conduto auditivo externo, produzindo

uma compressão de ar na membrana timpânica, ou, então, por lesão penetrante. A membrana timpânica poderá cicatrizar espontaneamente ou ser necessária reparação cirúrgica.²⁵

4.2 Perdas Auditivas Neurossensoriais Pós TCE

A perda auditiva neurossensorial ocorre em 10 a 24% dos adultos com TCE.²⁸ Nestes casos, a configuração audiométrica da perda auditiva é menos previsível. A perda é comumente unilateral, mas pode ser bilateral e assimétrica. Em magnitude, a perda pode variar de leve em frequências agudas até perda auditiva total. Trauma mecânico à cóclea, transecção do labirinto coclear ou do oitavo nervo craniano, interrupção do fluxo sanguíneo à cóclea e eventos concussivos no órgão coclear têm sido reportados como causadores de perda auditiva neurossensorial pós TCE.²³ Perdas severas têm sido associadas com transecção do labirinto coclear ou do nervo vestibulo-coclear. Perdas auditivas em frequências altas podem ocorrer por efeitos concussivos do TCE.²³ As vias auditivas centrais também podem ser danificadas, contribuindo para a diminuição de audição.²¹

As principais teorias relacionadas à patofisiologia da concussão coclear são: 1) ruptura da porção membranosa da cóclea por ondas de pressão transmitidas pelo líquido, 2) distúrbios na microcirculação da cóclea e 3) hemorragia nos fluidos da cóclea.²⁵ Uma onda de pressão pode surgir em decorrência da PIC elevada, que pode ser transmitida ao ouvido interno através do canal auditivo interno, do aqueduto coclear e do saco endolinfático. Uma onda de pressão no esqueleto craniano também pode ter impacto no ouvido interno. O suprimento sanguíneo ao ouvido interno pode ficar em risco devido à PIC elevada, por trauma direto aos vasos sanguíneos ou por trombose.²¹

Também há risco de haver interação sinérgica entre o trauma e os efeitos da exposição sonora ou de agentes ototóxicos, como solventes ou medicação.²¹ Quando um golpe atinge a cabeça, pode causar um som de suficiente intensidade para resultar em trauma sonoro.²¹ Tem sido documentado que o acionamento de airbag pode causar sintomas otológicos, como zumbido, perda auditiva e desequilíbrio, devido ao intenso ruído impulsivo que é originado no seu acionamento, que pode chegar a 170 dB em menos de 100 milissegundos.³⁴ Também é bem conhecido que agentes infecciosos e doenças do sistema nervoso central, como a meningite, podem causar perda auditiva.²¹ O efeito aditivo de repetidos traumas cranianos, como ocorre no boxe, na deterioração auditiva é bem conhecido a partir de estudos prévios.^{20,21}

O prognóstico da perda auditiva neurossensorial costuma ser pobre. Se o paciente apresenta dificuldades na comunicação, é encaminhado para teste e adaptação de aparelho auditivo. Se a perda é profunda, a estimulação elétrica direta do nervo auditivo, o que é conseguido com o implante coclear, pode ser um opção.³⁵ Avanços recentes em implante coclear permitem um retorno à compreensão da fala em 84% dos pacientes após programa de reabilitação intensivo.³¹ A descoberta de células tronco no ouvido interno humano com capacidade de diferenciação em células ciliadas, assim como a descoberta de que células tronco embrionárias podem ser convertidas em células ciliadas, trazem esperança para o tratamento das perdas auditivas neurossensoriais.³⁵

A flutuação nos níveis de audição pode ocorrer no primeiro ano após o trauma, a partir do qual a perda auditiva deve ser considerada estabilizada.³⁶ Muitas vezes, a perda auditiva é dissipada durante o período pós-traumático, mas algumas vezes pode progredir.^{21, 25, 37} A causa da progressão da perda auditiva é normalmente desconhecida. Uma possibilidade é o desenvolvimento de alterações degenerativas na cóclea após concussão do ouvido interno ou hipóxia decorrente de distúrbio da microcirculação.²¹ Outra explicação possível é o desenvolvimento de fístula perilinfática, por ruptura da janela oval ou da membrana da janela redonda, criando uma conexão anormal entre o compartimento do fluido perilinfático e o ouvido médio, o que permite a saída de perilinfina do ouvido interno, produzindo distúrbio vestibular ou perda auditiva.^{25,38} Também tem sido questionado se a progressão poderia ser consequência de uma doença auto-imune preexistente ou se o trauma por si só poderia iniciar uma reação relacionada a proteínas específicas do ouvido interno.²¹ O trauma pode causar ruptura de barreiras protetoras, neste caso a barreira hemato-labiríntica, e antígenos normalmente protegidos tornam-se acessíveis a células imuno-competentes do sangue periférico. Acredita-se que em resposta ao trauma coclear possa surgir uma resposta ao estresse mediada pelas *Heat-Shock Proteins*, especialmente a HSP-70. A HSP-70 é supra-regulada na cóclea em resposta a vários traumas. Se a autoimunidade fosse causa de perda auditiva neurossensorial progressiva pós TCE, criaria-se uma perspectiva de prevenção dessa seqüela.³⁷

4.3 Alterações no Processamento Auditivo Central

Cinquenta e oito por cento dos pacientes vítimas de TCE desenvolvem alteração de processamento auditivo central.²⁰ Alterações no processamento auditivo central levam à dificuldade na interpretação da mensagem sonora. O processamento auditivo central pode

estar alterado mesmo sem alterações nos testes audiométricos convencionais.²² Há correlação entre os resultados dos testes de processamento auditivo central e testes cognitivos. A maioria dos pacientes que sofrem TCE mostra sinais de distúrbio cognitivo imediatamente após o trauma. Esse distúrbio manifesta-se como limitação na atenção, tempo de reação lento e um declínio geral na velocidade de processamento da informação.³⁹ Questionários podem ser usados para avaliar as conseqüências subjetivas da diminuição de audição em termos de mecanismos de adaptação e deficiências cognitivas.²²

5 QUEIXAS ASSOCIADAS ÀS SEQÜELAS AUDITIVAS

5.1 Zumbido

O zumbido pode resultar de lesão ou disfunção em qualquer nível do sistema auditivo, assim como ser resultado de lesão em mecanismos centrais que inibam a habilidade de suprimi-lo ou de lidar com ele.^{22,24,26} O zumbido resultante de trauma à cabeça ou pescoço tende a ser mais grave em escore de questionários de gravidade do que o zumbido resultante de outras causas.²⁶ Co-sintomas como cefaléia, dor somática, irritabilidade e alterações de concentração e memória devem ser identificados, pois o manejo efetivo destes co-sintomas pode reduzir a gravidade do zumbido nestes pacientes.⁴⁰

5.2 Vertigens e Tonturas

A tontura pós TCE pode ocorrer por lesão no tronco encefálico, no complexo do oitavo nervo ou por lesão no órgão vestibular (concussão labiríntica), com fratura de osso temporal associada ou não. A vertigem posicional pós-trauma tem sido freqüentemente reportada, e muitos autores concordam que o trauma craniano é uma das causas mais comuns de vertigem posicional paroxística benigna. Clinicamente, o paciente experimenta vertigem severa ao movimentar a cabeça para uma determinada posição. A vertigem posicional paroxística benigna pós-trauma é freqüentemente autolimitada ou intermitente em sua expressão. A Síndrome de Ménière, com seus sintomas característicos de vertigem episódica, perda auditiva flutuante, zumbido e pressão aural, também pode ocorrer após trauma craniano.²⁵ Vertigem cervical, caracterizada por vertigem, zumbido, perda auditiva e dor na nuca, freqüentemente resulta de trauma cervical do tipo Whiplash.^{25,41,42,43} Muitas teorias têm sido propostas para explicar a etiologia da vertigem após trauma tipo Whiplash: irritação

simpatética cervical, reflexo cervical anormal, insuficiência vertebrobasilar e concussão cerebral ou labiríntica.⁴⁴

O teste mais comum para testar o sistema vestibular é a eletronistagmografia, que testa a função dos canais semicirculares laterais através do reflexo vestibuloocular. A posturografia dinâmica testa a integridade funcional das entradas sensoriais dos três sistemas envolvidos na manutenção do equilíbrio (os sistemas visual, somatossensorial e vestibular).⁴⁴ Muitos avanços têm sido feitos na reabilitação dos pacientes com tonturas a fim de maximizar suas recuperações e aumentar sua produtividade.³⁸

6 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO AUDIOLÓGICA

A otoscopia fornece uma estimativa da integridade do conduto auditivo externo e da membrana timpânica.²⁷ Através da otoscopia, hemotímpano, otorragia, laceração de membrana timpânica são diagnosticados. Há diferentes métodos para avaliar a audição de um paciente. Desde métodos convencionais, como a audiometria de tons puros, até métodos mais sofisticados para testar a função auditiva periférica e a integridade e função das vias auditivas centrais.²² Os testes auditivos convencionais são adequados para testar cada ouvido individualmente,²⁵ no entanto, alterações cognitivas podem interferir na performance do paciente nestes testes.²⁷ A timpanometria oferece um bom acesso à função do ouvido médio.²⁷

As emissões otoacústicas evocadas (EOAE) são sons reemitidos pela cóclea após estimulação no conduto auditivo externo. Elas são geradas por processos eletromecânicos envolvendo as células ciliadas externas normais e são rotineiramente usadas como um teste objetivo e não invasivo de audição.⁴⁵ Como as EOAEs estão invariavelmente associadas com células ciliadas externas funcionais, sua presença é um indicador confiável da integridade estrutural da cóclea e sua ausência pode indicar lesão coclear.²⁴ Além de ser uma expressão do estado estrutural da cóclea, as EOAEs também podem refletir os mecanismos de integridade funcional que controlam a cóclea. A atividade coclear é modulada ou regulada pelo sistema nervoso central, sendo que o sistema olivococlear eferente é de particular importância neste complexo regulatório. Sabe-se que pacientes com zumbido ou hiperacusia podem ter função diminuída do sistema olivococlear sobre a cóclea. Os efeitos do sistema olivococlear medial na cóclea podem ser medidos pela análise das EOAEs sob estimulação acústica contralateral.²⁴ Como as propriedades das emissões otoacústicas são influenciadas pela pressão intracoclear, que é relacionada à PIC, a medida das emissões otoacústicas pode vir a ser um método útil no futuro para monitorização não invasiva da PIC.^{45,46,47}

O teste de potencial evocado auditivo (também conhecido como BERA) mede a resposta eletrofisiológica a um estímulo auditivo. Um BERA normal indica integridade do nervo coclear e da via auditiva ascendente ao longo do tronco cerebral.²⁷ O BERA tornou-se uma ferramenta importante para avaliar lesões no tronco cerebral.²⁵ Respostas alteradas no BERA podem ser inclusive usadas como uma ferramenta para prognóstico na avaliação neurológica do paciente pós TCE.²⁰ Apesar de um resultado de BERA anormal estar altamente correlacionado com desfecho ruim (morte), um exame de potencial auditivo normal tem baixo valor preditivo em relação ao prognóstico, visto que 30 a 35% dos pacientes com este exame normal morrem ou permanecem em estado vegetativo devido ao seu TCE.^{48,49} Disfunções periféricas na cóclea ou no ouvido médio podem afetar esse teste.²⁵ Portanto, esse teste pode ser inadequado para avaliação de lesões auditivas quando lesões de tronco cerebral estão presentes, assim como, o seu uso como preditor de prognóstico neurológico pós TCE pode ser afetado pela presença de lesões auditivas periféricas.

7 AVALIAÇÃO DA VIA AUDITIVA POR EXAMES DE IMAGEM

Tomografia computadorizada (TC) de alta resolução sem contraste do osso temporal deve ser realizada em todo paciente com suspeita clínica de fratura de osso temporal. Cortes coronais e reconstruções tridimensionais fornecem informações sobre o canal do nervo facial, o canal carotídeo e a cápsula ótica.³¹ A cadeia ossicular pode ser avaliada por tomografia.³³ Pneumoencéfalo pode ser detectado pela TC, quando houver fratura da porção mastóidea do osso temporal.⁵⁰

A ressonância magnética (RM) de alta resolução com gadolínio pode detectar hemorragia ou reação inflamatória na cóclea. A reação inflamatória pode ocorrer pela hemorragia ou por uma possível fístula perilinfática.^{25,37} O labirinto membranoso pode também ser avaliado por RM.³³

Cisternograma com indium-111 ou 99m-TC DTPA pode ser realizado para pesquisa de fístula liquórica, mas a localização anatômica precisa da fístula é difícil com este exame.⁵⁰ A TC pode ser adequada para detecção de pequenas fraturas relacionadas a fístula, poupando o paciente do desconforto da injeção intratecal.⁵⁰

O PET (tomografia por emissão de pósitrons) pode ser utilizado para objetivamente medir os padrões de ativação cerebral em resposta ao estímulo auditivo, assim como a conectividade funcional entre o córtex auditivo secundário e os córtices de associação pré-frontal e temporal durante o processamento auditivo. A ativação destas vias provavelmente

está associada a um processamento auditivo mais elaborado, permitindo uma integração cognitiva do estímulo.⁵¹

O SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) detecta anormalidades no fluxo sanguíneo cerebral e pode ser usado para determinação de prognóstico a longo prazo.⁵⁰ O SPECT foi eficaz em confirmar dano funcional em ambos lobos temporais de um paciente que, após TCE, passou a apresentar surdez para a palavra falada, mesmo mantendo a capacidade de escutar sons. Envolvimento bilateral dos lobos temporais além do córtex auditivo primário também tem sido documentado por estudos com Ressonância Magnética Funcional.⁵²

8 CONCLUSÃO

O número de vítimas que sobrevivem ao TCE aumentou consideravelmente nos últimos anos. Em todo caso de TCE, leve ou grave, com fratura associada ou não, há risco de desenvolvimento de distúrbio auditivo ou vestibular, o que leva a prejuízo na reabilitação e reintegração social e profissional destes pacientes. O sentido da audição é fundamental para a comunicação e integração social, sendo um elemento importante na determinação da qualidade de vida. Nos pacientes vítimas de TCE, nos quais outros tipos de seqüelas podem coexistir, a perda auditiva pode ser ainda mais incapacitante. É então recomendável realizar pelo menos uma avaliação auditiva mínima após o TCE, para que a perda auditiva seja diagnosticada em um estágio precoce, favorecendo estratégias terapêuticas e de reabilitação adequadas.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CDC – DIV. OF VIOLENCE PREVENTION AND DIV. OF UNINTENTIONAL INJURY PREVENTION, NATIONAL CENTER FOR INJURY PREVENTION AND CONTROL; OFFICE OF ANALYSIS AND EPIDEMIOLOGY, NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. Deaths resulting from firearm- and motor-vehicle-related injuries – United States, 1968-1991. JAMA 1994; 271(7): 495-6.
2. ZINK BJ. Traumatic brain outcome: concepts for emergency care. Ann Emerg Med 2001; 37: 318-32.
3. BRUNS J, HAUSER WA. The epidemiology of traumatic brain injury. A review. Epilepsia 2001; 44(suppl 10): 2-10.

4. FINFER SR, COHEN J. Severe traumatic brain injury. *Resuscitation* 2001; 48: 77-90.
5. SOUSA MC, REGIS FC, KOIZUMI MS. Traumatismo-crânio encefálico: diferenças das vítimas pedestres e ocupantes de veículos a motor. *Revista de Saúde Pública* 1999; 33: 85-94.
6. SALAZAR AM, WARDEN DL, SCHWAB K, SPECTOR J, BRAVERMAN S, WALTER J, et al. Cognitive rehabilitation for traumatic brain injury: a randomized trial. *JAMA* 2000; 283(23): 3075-81.
7. KOIZUMI MS. Morbimortalidade por traumatismo crânio-encefálico no município de São Paulo. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2000; 58(1): 81-9.
8. GHAJAR J. Traumatic brain injury. *Lancet* 2000; 356: 923-9.
9. NARAYAN RK, MICHEL ME, ANSELL B, BAETHMANN A, BIEGON A, BRACKEN MB, et al. Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma* 2002; 19(5): 503-57.
10. SPETTELL CM, ELLIS DW, ROSS SE, SANDEL ME, O'MALLEY KF, STEIN SC, et al. Time of rehabilitation admission and severity of trauma: effect on brain injury outcome. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 320-25.
11. BALESTRERI M, CZOSNYKA M, CHATFIELD DA, STEINER LA, SCHMIDT EA, SMIELEWSKI P, et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 161-2.
12. DOBERSTEIN CE, HOVDA DA, BECKER DP. Clinical considerations in the reduction of secondary brain injury. *Ann Emerg Med* 1993; 22(6): 993-7.
13. MARSHALL LF. Head injury: recent past, present and future. *Neurosurgery* 2000; 47: 546-61.
14. RUDEHILL A, BELLANDER B-M, WEITZBERG E, BREDBACKA S, BACKHEDEN M, GORDON E. Outcome of traumatic brain injuries in 1508 patients: impact of prehospital care. *J Neurotrauma* 2002; 19(7): 855-68.
15. TOYAMA Y, KOBAYASHI T, NISHIYAMA Y, SATOH K, OHKAWA M, SEKI K. CT for acute stage of closed head injury. *Radiat Med* 2005; 23(5): 309-16.
16. HILLER M, CZOSNYKA M, HUTCHINSON P, BALESTRERI M, SMIELEWSKI P, MATTA B, et al. Predictive value of initial computerized tomography scan, intracranial pressure, and state of autoregulation in patients with traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2006; 104: 731-7.
17. MILLER MT, PASQUALE M, KUREK S, WHITE J, MARTIN P, BANNON K, et al. Initial head computed tomographic scan characteristics have a linear relationship with initial intracranial pressure after trauma. *J Trauma* 2004; 56(5): 967-73.
18. MAAS AIR, HUKKELHOVEN CWPM, MARSHALL LF, STEYERBERG EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomography classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery* 2005; 57: 1173-82.

19. NIH – NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON REHABILITATION OF PERSONS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. *JAMA* 1999; 282(10): 974-83.
20. BERGEMALM P-O, BORG E. Long-term objective and subjective audiologic consequences of closed head injury. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 724-734.
21. BERGEMALM P-O. Progressive hearing loss after closed head injury. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 836-45.
22. BERGEMALM P-O, BORG E. Peripheral and central audiological sequelae of closed head injury: function, activity, participation and quality of life. *Audiological Medicine* 2005; 3: 185-98.
23. ZIMMERMAN WD, GANZEL TM, WINDMILL IM, NAZAR GB, PHILLIPS M. Peripheral hearing loss following head trauma in children. *Laryngoscope* 1993; 103: 87-91.
24. CERANIC BJ, PRASHER DK, RAGLAN E, LUXON LM. Tinnitus after head injury: evidence from otoacoustic emissions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 523-29.
25. FITZGERALD DC. Head trauma: hearing loss and dizziness. *J Trauma* 1996; 40: 488-96.
26. VERNON JA, PRESS LS. Characteristics of tinnitus induced by head injury. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 547-51.
27. LEW HL, LEE EH, MIYOSHI Y, CHANG DG, DATE ES, JERGER JF. Brainstem auditory-evoked potentials as an objective tool for evaluating hearing dysfunction in traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83: 210-15.
28. LEE D, HONRADO C, HAR-EL G, GOLDSMITH A. Pediatric temporal bone fractures. *Laryngoscope* 1998; 108: 816-21.
29. DAHIYA R, KELLER JD, LITOFISKY S, BANKEY PE, BONASSAR LJ, MEGERIAN CA. Temporal bone fractures: otic capsule sparing versus otic capsule violating clinical and radiographic considerations. *J Trauma* 1999; 47: 1079-83.
30. LITTLE SC, KESSER BW. Radiographic classification of temporal bone fractures. Clinical predictability using a new system. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 1300-4.
31. KATZEN JT, JARRAHY R, EBY JB, MATHIASSEN RA, MARGULIS DR, SHAHINIAN HK. Craniofacial and skull base trauma. *J Trauma* 2003; 54: 1026-34.
32. NOSAN DK, BENECKE JE. Current perspective on temporal bone trauma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 67-71.
33. SINGH S, SALIB RJ, OATES J. Traumatic fracture of the stapes suprastructure following minor head injury. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 457-59.
34. CHAO N. Acute hearing loss after airbag deployment. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20: 683-86.

35. LI H, CORRALES E, EDGE A, HELLER S. Stem cells as therapy for hearing loss. *Trends Mol Med* 2004; 10: 309-15.
36. SEGAL S, EVIATAR E, BERENHOLZ L, KESSLER A, SHLAMKOVITCH N. Dynamics of sensorineural hearing loss after head trauma. *Otol Neurotol* 2002; 23: 312-15.
37. BERGEMALM P-O. Progress of sensorineural hearing loss after closed head injury: presence of autoantibodies. *Audiological Medicine* 2004; 2: 92-9.
38. FITZGERALD DC. Persistent dizziness following head trauma and perilymphatic fistula. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 1017-20.
39. BERGEMALM P-O, LYXELL B. Appearances are deceptive? Long-term cognitive and central auditory sequelae from closed head injury. *Int J Audiol* 2005; 44: 39-49.
40. FOLMER RL, GRIEST SE. Chronic tinnitus resulting from head or neck injuries. *Laryngoscope* 2003; 113: 821-27.
41. FERRARI R. Auditory symptoms in whiplash patients. Could earwax be a benign cause? *Aust Fam Physician* 2006; 35: 367-8.
42. FRANZ B, COLLIS-BROWN G, ALTIDIS P, ALTIDIS B, CUMMINGS N. Cervical trauma and tinnitus. *Int Tinnitus J* 1998; 4: 31-3.
43. HOCHWALD E, RAPOPORT Y, COHEN JT, BLOOM J, HIMMELFARB MZ. Evaluation of balance disorders during the first month after whiplash injury. *Int Tinnitus J* 1998; 4: 63-5.
44. COHEN JT, RAPOPORT Y, BLOOM J, HIMMELFARB MZ. Evaluation of balance disorders after minor head and whiplash injuries. *Int Tinnitus J* 1998; 4: 59-61.
45. BÜKI B, AVAN P, LEMAIRE JJ, DORDAIN M, CHAZAL J, RIBÁRI O. Otoacoustic emissions: a new tool for monitoring intracranial pressure changes through stapes displacements. *Hear Res* 1996; 94: 125-39.
46. BÜKI B, de KLEINE E, WIT HP, AVAN P. Detection of intracochlear and intracranial pressure changes with otoacoustic emissions: a gerbil model. *Hear Res* 2002; 167: 180-91.
47. VOSS SE, HORTON NJ, TABUCCHI THP, FOLOWSELE FO, SHERA CA. Posture-induced changes in distortion-product otoacoustic emissions and the potential for noninvasive monitoring of changes in intracranial pressure. *Neurocrit Care* 2006; 4: 251-7.
48. WILSON WJ, CHAPPLE JA, PHILLIPS KM, SNELL KT, BRADLEY AP, DARNELL R. Over-complete discrete wavelet transformation of the normal auditory brainstem response improves prediction of outcome following severe acute closed head injury. *Audiol Neurotol* 2006; 11: 249-58.
49. WILSON WJ, PENN C, SAFFER D, AGHDASI F. Improving the prediction of outcome in severe acute closed head injury by using discriminant function analysis of normal auditory brainstem response latencies and amplitudes. *J Neurosurg* 2002; 97: 1062-69.

50. LEE B, NEWBERG A. Neuroimaging in traumatic brain imaging. *NeuroRx* 2005; 2: 372-83.
51. BOLY M, FAYMONVILLE E, PEIGNEUX P, LAMBERMONT B, DAMAS P, DEL FIORE G, et al. Auditory processing in severely brain injured patients. *Arch Neurol* 2004; 61: 233-38.
52. WIRKOWSKI E, ECHAUSSE N, OVERBY C, ORTIZ O, RADLER L. I can hear you yet cannot comprehend: a case of pure word deafness. *J Emer Med* 2006; 30: 53-5.

JUSTIFICATIVAS

O trauma é a principal causa de morte em indivíduos entre 1 e 44 anos. O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é o principal determinante da mortalidade e da morbidade decorrentes do trauma. O TCE grave é associado a uma taxa de mortalidade de 30 a 70% e a totalidade dos sobreviventes apresenta algum grau de seqüela permanente, o que gera significativo impacto sócio-econômico devido à perda de anos de vida e de produtividade e aos custos de internação e reabilitação. As lesões auditivas são freqüentemente descritas como uma dessas seqüelas e a possível correlação da presença de lesão auditiva com desfecho ou com fatores prognósticos do TCE grave é controversa. A pesquisa de marcadores prognósticos de TCE grave é necessária, pois os parâmetros clínicos e radiológicos rotineiramente usados para este fim muitas vezes não são precisos, e a estratificação de pacientes de maior risco poderia guiar estratégias terapêuticas e de monitorização mais invasivas. Vários marcadores bioquímicos estão sendo investigados com esta finalidade e, recentemente, estudos foram feitos sugerindo que a dosagem de DNA livre no plasma pode ser um biomarcador de prognóstico no TCE grave.

OBJETIVOS

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo investigar se (i) a presença de lesões auditivas diagnosticadas através do exame de emissões otoacústicas e (ii) concentrações de DNA plasmático correlacionam-se com desfecho primário a curto prazo (morte ou sobrevida) em pacientes com TCE grave.

ARTIGO ORIGINAL**Correlation of auditory system lesions and plasma DNA levels with fatal outcome following severe traumatic brain injury in humans**

Este artigo será submetido para apreciação no periódico *Brain Injury*.

Seu resumo foi aceito para apresentação oral na *NABIS (North American Brain Injury Society) - 6th Annual Brain Injury Conference*, a ser realizada em New Orleans, USA, em 4 de outubro de 2008, e para publicação no *Journal of Head Trauma Rehabilitation*.

**CORRELATION OF AUDITORY SYSTEM LESIONS
AND PLASMA DNA LEVELS WITH FATAL OUTCOME
FOLLOWING SEVERE TRAUMATIC
BRAIN INJURY IN HUMANS**

Carla Oliveira de Oliveira¹, Nilo Ikuta^{1,2}, Vagner Ricardo Lunge^{1,2}, André Salvador Kazantzi
Fonseca², Greizy Modesto Gomes³, Márcia Cavalcanti⁴, Marcia Barreto⁴, Marcos Lima
Fernandes⁴, Andrea Regner^{1,4}

¹ Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Genético e Molecular, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, Brazil.

² Simbios Biotecnologia, Canoas, Rio Grande do Sul, Brazil.

³ Curso de Medicina, Universidade Luterana do Brasil, Brazil.

⁴ Hospital de Pronto Socorro de Canoas, Canoas, Brazil.

ABSTRACT

Trauma is the leading cause of death under 45 years worldwide and up to 50% of trauma fatalities are due to brain injury. Severe traumatic brain injury (TBI) is also associated with a high rate of disabilities and hearing impairments have been related after TBI. Prediction of outcome is one of the major problems associated with severe TBI. Thus, research efforts have focused on the investigation of biomarkers with prognostic value following TBI. Therefore, our aim was to investigate whether: (i) auditory system lesions diagnosed by otoacoustic emissions test and (ii) plasma DNA concentrations correlated to short-term primary outcome (survivor or death) following severe TBI. Nineteen victims of severe TBI were enrolled in this prospective study. Outcome variables of severe TBI comprised: survival, time for ICU discharge and neurological assessment using the GCS at ICU discharge. Control blood samples were obtained from 14 healthy volunteers. Brain CT scans were performed within 24 hours after the TBI and analyzed according to Marshall CT classification. Otoacoustic emissions tests were performed at study entry, in the ICU. Peripheral venous blood was collected at admission in the ICU (study entry), 24 and 48 hours later. Plasma DNA was measured using a real-time quantitative PCR assay for the β -globin gene. There was a high rate of alterations verified by otoacoustic emissions test (64.7% of the patients had, at least, alteration in one ear), but there was no correlation with fatal outcome. There was a significant correlation between higher DNA concentrations and fatal outcome at study entry, 24 h and 48 h later (at study entry, Spearman's $\rho=0.5255$, $p=0.0209$; 24 h later, Spearman's $\rho=0.6441$, $p=0.0071$; 48 h later, Spearman's $\rho=0.5411$, $p=0.0304$). Plasma DNA concentrations, at chosen cut-offs points, predicted mortality with a sensitivity of 88%, 100% and 80% and a specificity of 73%, 70% and 73% at study entry, 24 h and 48 h later, respectively. In

conclusion, there was a high rate of auditory system lesions, nevertheless only higher plasma DNA concentrations were predictors of mortality following severe TBI.

Key words: traumatic brain injury; outcome; otoacoustic emissions; plasma DNA; real-time PCR.

INTRODUCTION

Trauma is the leading cause of death under 45 years worldwide and up to 50% of fatalities are due to brain injury. Severe traumatic brain injury (TBI) is associated with a 30-70% mortality rate and, generally, the survivors are, to a greater or lesser extent, permanently disabled (Kraus *et al.*, 1996). Hearing loss is a common outcome of head injury (Bergemalm, 2003, 2004). The incidence of hearing losses in adults following severe TBI has been reported to be as high as 56% (Zimmerman *et al.*, 1993). Possible correlation of the auditory system lesions with clinical and radiological characteristics associated with TBI outcome is controversial (Zimmerman *et al.*, 1993; Bergemalm, 2003). The site of hearing impairment can be peripheral or central, although the peripheral structures, i.e., the middle ear or cochlea, represent the most common site of injury (Bergemalm, 2003). Determination of peripheral hearing becomes important for rehabilitation strategies and the evoked otoacoustic emissions (EOAEs) provide a rapid, objective, reliable and noninvasive test to evaluate cochlear function (Cevette and Bielek, 1995; Stavroulaki *et al.*, 2002). EOAEs have proved to be valuable in a number of clinical situations, including the audiometric assessment of critically ill patients and monitoring of cochlear function during the use of ototoxic medication, like the aminoglycosides or chemotherapeutic drugs (Ress *et al.*, 1999; Stavroulaki *et al.*, 2002). The auditory brainstem response can be used to evaluate outcome in TBI patients, but is an inadequate tool to assess peripheral auditory function when significant brainstem injury has occurred (Cevette and Bielek, 1995).

Prediction of outcome is one of the major problems associated with severe TBI. At Emergency Room, there are clinical scores, such as the Glasgow Coma Scale (GCS), and a

radiological measure, the Marshall computerized tomography (CT) classification, that are well established, but there are still some controversy about the prognostic efficiency of these tools (Woertgen *et al.*, 1999). Early assessment of patients' brain damage may, also, be quite difficult during the stay at the ICU. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) is useful to predict outcome in critical patients, victims or not of trauma, at the Intensive Care Unit (ICU). The Injury Severity Score (ISS) and the combined Trauma Score and ISS (TRISS) are also useful as clinical predictors of functional outcome after TBI, but all of them have their shortcomings (Pelinka *et al.*, 2003; Toschlog *et al.*, 2003). Therefore, the wide range of conditions associated and the relatively variable predictive value of clinical assessments in severe TBI complicate the identification of patients at higher risk for development of secondary brain injury (high intracranial pressure) and fatal outcome (Ghajar, 2000). Clearly, a practical and sensitive biomarker is needed to identify these patients, as early as possible, to initiate early intervention (Townend *et al.*, 2002) and to indicate those individuals to be targeted with higher risk therapeutic strategies (Coplin, 2001).

Thus, research efforts have focussed on the investigation of biochemical markers with prognostic value following severe TBI. Several potential biomarkers have been proposed, among those are included: protein S100B, neuron-specific enolase (NSE), glial fibrillary acidic protein (GFAP), myelin basic protein, creatine-kinase-BB, Hsp 70, sFas, TNF α , BDNF and von Willebrand factor (Raabe *et al.*, 1999, 2003; Herrmann *et al.*, 2001; Petzold *et al.*, 2002; Mussack *et al.*, 2002; Townend *et al.*, 2002; Pelinka *et al.*, 2004; Savola *et al.*, 2004; Da Rocha *et al.*, 2005, 2006; Crespo *et al.*, 2007; De Oliveira *et al.*, 2007; Yurgel *et al.*, 2007; Rodrigues *et al.*, 2008). Nevertheless, controversy has arisen concerning their predictive value and none of these proteins have yet been established as a broadly applicable surrogate marker for brain injury.

Recently, the potential use of circulating cell-free DNA in the plasma or serum has been investigated for the establishment of diagnosis, prognosis and monitoring of a variety of conditions. Tumor, fetus and donor-derived sequences have been detected in the plasma and serum of cancer patients, pregnant woman and transplant recipients, respectively (Lo *et al.*, 1997, 1998a, b; Johnson & Lo, 2002; Wang *et al.*, 2003). Significant increases of circulating DNA in the plasma of trauma patients have been reported and found to be a potentially good marker for risk stratification of minor, moderate and severely injured patients. The increased plasma concentrations of DNA were correlated with injury severity and development of posttraumatic complications (Lo *et al.*, 2000; Lam *et al.*, 2003). A previous study of our group showed that severe TBI is associated with elevated DNA plasma levels and suggests that

persistent DNA elevations correlate with mortality (Yurgel *et al.*, 2007). Plasma DNA concentrations were also related to stroke severity (Rainer *et al.*, 2003). Therefore, the quantification of plasma DNA may be a useful marker for monitoring diverse types of tissue damage.

Therefore, in this study, our aim was to investigate whether: (i) auditory system lesions diagnosed by otoacoustic emissions test and (ii) plasma DNA concentrations correlated to short-term primary outcome (survival or death) following severe TBI.

MATERIAL AND METHODS

Patients and control subjects

Ethical approval of the study protocol was granted by the Medical Research Ethics Board of the Universidade Luterana do Brasil. Due to unconsciousness of the patients, informed consent was obtained from the patients' relatives who were instructed about the purpose of this study. From February 2007 to March 2008, 19 patients victims of severe TBI (GCS 3-8 at emergency room admission, without previous history of neurological or psychiatric disease) were enrolled in this prospective study. Six patients presented isolated severe TBI and 13 patients had severe TBI with associated extracranial injuries. Fifteen patients were male and 4 were female.

On admission to the trauma emergency room, patients were initially evaluated, resuscitated (with crystalloids) and underwent emergency surgery when necessary. Only the patients transferred to the trauma ICU within 24 hours of the head injury were included in the study. Clinical outcome variables of severe TBI comprised survival, time for ICU discharge and neurological assessment using the GCS at the ICU discharge. At study entry (trauma ICU admission), APACHE II, TRISS and ISS scores were determined and the circulatory function and GCS scores were monitored. All patients were sedated and mechanically ventilated. Corticosteroids were not administered.

Brain CT scans were performed within 24 hours after the TBI and analyzed according to Marshall CT classification as described previously by Marshall *et al.* (1991): score I: no visible intracranial pathology seen on CT scan; score II: cisterns present with midline shift 0 to 5mm, lesions densities present, but no high or mixed lesion > 25 mL; score III: cisterns

compressed or absent with midline shift 0 to 5mm, lesion densities present, but no high or mixed density lesion > 25mL; score IV: midline shift > 5mm, no high or mixed density lesion > 25 mL; score V: any lesion surgically evacuated; and score VI: high or mixed density lesion > 25 mL, not surgically evacuated.

Control blood samples were obtained from 14 healthy volunteers without history of brain damage.

Otoacoustic Emissions Distortion Product Measurements

Otoscopy examination was always performed prior to testing the otoacoustic emissions (OAEs) in order to diagnose alterations in the outer ear canal or tympanic membrane that could cause hearing impairment. The otoscopy is also important because it is known that the transmission properties of the middle ear directly influence OAE's characteristics (Yeo *et al.*, 2002). The distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) were tested with the OtoReadTM Test Instrument, a hand-held device designed to be a screening tool for hearing loss. DPOAEs are responses generated when the cochlea is stimulated simultaneously by two pure tones that are related in frequency (Ress *et al.*, 1999; Biro *et al.*, 2006). Advances for using DPOAEs include their frequency specificity and their measurability over a fairly wide frequency range (Fausti *et al.*, 2005). Besides, it does not require a sound-proof room. We performed a fixed protocol with the following settings: number of frequencies tested = 4; frequency range = 2 kHz to 5 kHz; intensities of stimulus 65 dB SPL (f1) and 55 dB SPL (f2); pass signal-to-noise ratio of 6 dB; number of passing frequencies for an overall test "Pass" = 3. If this number was lesser than 3, the result was categorized as "Refer", meaning that the patient should be referred to more evaluations with an otolaryngologist. Otoscopic examination was performed in 18 patients and otoacoustic emission test in 17 patients. One patient was not examined and tested due to his plaster and another one because of excessive environmental noise.

Blood sampling

Peripheral venous blood was collected into EDTA-containing tubes at admission in the

ICU (study entry); 24 hours later (if the patient was still in the ICU); and 48 hours later (if the patient persisted in the ICU). Blood samples were centrifuged at 1000g for 10 minutes, the plasma was removed (with great care taken not to disturb the pellet), and stored at -20°C until further processing. Blood samples from the control group were processed in the same way.

DNA extraction from plasma samples

DNA from plasma samples was extracted according to the protocol described by Boom *et al.* (1990). Briefly, 100 µL of plasma samples were lysed in 900 µL of a GuSCN buffer. After lysis, nucleic acids were bound to silica particles and subsequently washed with several solvents (a GuSCN-containing wash buffer, 70% ethanol and acetone) in consecutive steps. After being dried, the nucleic acids were released from the silica particles in 50 µL of elution buffer.

Real-time quantitative PCR

Theoretical and practical aspects of real-time quantitative PCR were described by Heid *et al.* (1996). Real-time quantitative PCR analysis was performed using a PE Applied Biosystems 7000 Sequence Detector System. The amplification and product reporting system was based on the 5' nuclease assay (Taqman assay) (Holland *et al.*, 1991). The real-time PCR was described by Lo *et al.* (1998a) for fetus DNA analysis in plasma samples of pregnant woman. This same molecular tool was used for investigation of preeclampsia (Lo *et al.*, 1999), stroke (Rainer *et al.*, 2003), and trauma (Lo *et al.*, 2000; Lam *et al.*, 2003, 2004). Plasma DNA was measured using a real-time quantitative PCR assay for the β -globin gene (Lo *et al.*, 1998a). Our study used primers and probe sequences from human beta globin gene, based in several previous studies related with circulating cell-free DNA. This target is the most studied for this purpose (Lo *et al.*, 1998a,b, 2000; Rainer *et al.*, 2003; Lam *et al.*, 2003, 2004). The β -globin Taqman system consisted of the amplification primers beta-globin-354F (5'-GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG A-3'), beta-globin-455R (5'-CCT TGA TAC CAA CCT GCC CAG-3'), and a dual-labeled fluorescent probe beta-globin-402T [5'-(FAM)AAG GTG AAC GTG GAT GAA GTT GGT GG (TAMRA)-3'] (Lo *et al.*, 1998a). The expression of quantitative results as kilogenome-equivalents/L was described previously (Lo *et al.*, 1998a). One genome-equivalent was defined as the amount of a target sequence contained in a single diploid human cell.

Statistical analysis

Group means values were compared using unpaired T- test and Kruskal-Wallis analysis followed by Dunn's posttest. The correlation between (i) plasma DNA concentrations and severe TBI outcome (dead/alive); (ii) alterations in DPOAEs and severe TBI outcome (dead/alive); (iii) alterations in DPOAEs and plasma DNA concentrations; (iv) associated extracranial injuries (present/ not present) and plasma DNA concentrations; (v) plasma DNA concentrations and Marshall score; (vi) Marshall score and mortality was assessed using Spearman's method for non-parametric data. The extend to which the DNA concentrations differed between individuals surviving or dying in the ICU after severe TBI was assessed using receiver operator characteristics (ROC) plots. The ROC plot is obtained by calculating the sensitivity and specificity for every distinct observed data value, and plotting sensitivity against 1-(specificity). The ROC curve was used to evaluate the optimal cut-off values measured at study entry 24 h and 48 h after study entry for prediction of unfavorable outcome. A cut-off point on the curves was chosen to attain the best compromise between sensitivity and specificity for death in the ICU.

RESULTS

Characteristics of the TBI population stratified for the primary outcome measure (survivors/nonsurvivors) are shown in Table 1. The median age was similar between the severe TBI group (30 years, range 17-57) and the control group (29.5 years, range 19-41) and 78.9% of the individuals from severe TBI group were males. Severe TBI was isolated in 31.6% of the patients. Mechanism of injury was: motor vehicle accidents (47.4%), auto-pedestrian (36.8%), fall (10.5%) and assault (5.3%). Pre-hospital care was delivered for 100% of the patients and 47.4% were intubated in the field. There were no significant differences in age, GCS scores at emergency room, TRISS scores at ICU admission, mechanism of injury, rate of field intubation and proportion of associated extracranial injuries between survivors and nonsurvivors. Also, there were no significant differences in rate of craniotomy, ICP monitorization, capnography, sedation, use of manitol and hypertonic saline solution between survivors and nonsurvivors. Expiratory capnography and ICP monitorization were performed

in 100% and 68.4% of the patients, respectively. Craniotomy was performed in 15.8% of the patients. Severe TBI was associated with a 42.1% mortality rate. The median time between the traumatic event and death was 4 days (range 1-15 days). In the survivors group, the median time between trauma and ICU discharge was 21 days (range 3-54) and mean GCS score at ICU discharge was 10.8 (Table 1).

GCS scores at ICU entry differed significantly between the survivor and nonsurvivor groups, with the nonsurvivor group presenting lower scores than the survivor group (4.2 ± 1.5 and 5.8 ± 1.4 , mean \pm S.D., for nonsurvivors and survivors, respectively, $p=0.03$). Nonsurvivors presented, at study entry, significant higher APACHE II scores than survivors (29.7 ± 9.4 and 17.9 ± 5.7 , mean \pm S.D., for nonsurvivors and survivors, respectively, $p=0.006$). ISS scores at study entry were also significantly higher in the nonsurvivors group than in the survivor group (38.4 ± 16.2 and 23.2 ± 8.6 , mean \pm S.D., for nonsurvivors and survivors, respectively, $p=0.02$). Mean time between emergency room admission and transfer to ICU was significantly higher for the nonsurvivor group than for the survivor group ($4.8\text{h} \pm 1.7\text{h}$ and $3.7\text{h} \pm 0.7\text{h}$, mean \pm S.D., for nonsurvivors and survivors, respectively, $p=0.044$). Additionally, there was a significant difference in the use of vasopressor between the groups (62,5% and 36.4%, for nonsurvivors and survivors, respectively, $p=0.05$) (Table 1).

Alterations at otoscopy were found in 27.8% of the severe TBI patients (27.3% in the survivor group and 28.6% in nonsurvivor group, n.s.) (Table 2). The most prevalent lesion was otorrhagia and, in all cases, it was unilateral. Alterations at DPOAEs test ("refer" result) were found in 64.7% of the severe TBI patients, in at least one ear (Table 2). The alterations were found bilaterally in 23.5% of the severe TBI patients (Table 2). There were no significant differences in the presence of DPOEAs alterations in at least one ear between nonsurvivor and survivor groups (63.6% and 66.7%, respectively). Further, there was no significant correlation between alterations at DPOEAs test in at least one ear and outcome ($\rho=0.2879$, $p=0.2625$) (Table 2).

The plasma concentration of DNA was estimated for all patients at study entry. The mean time for first sampling (study entry) was 15 h ($\pm 7.6\text{h}$) after injury. Then, in the TBI group, subsequent DNA determinations were performed 24h and 48h later (if the patient survived). The control group presented a mean plasma DNA concentration of 3583 ± 3125 kilogenomes-equivalents/L (mean \pm SEM). Mean plasma DNA concentrations were significantly higher in the severe TBI group (at study entry 842763 ± 596769 , 24 h later 637448 ± 425058 and 48 h later 283617 ± 75979 kilogenomes-equivalents/L, mean \pm SEM) when compared to the control group ($p<0.0001$, Kruskal-Wallis, followed by Dunn's test).

Furthermore, mean plasma DNA concentrations were significantly increased in the nonsurvivors group (1929057 ± 1372331 , 1539905 ± 1083860 and 497923 ± 153298 kilogenomes-equivalents/L, mean \pm SEM, at study entry, 24h and 48h later, respectively) when compared with the control group ($p < 0.0001$, Kruskal-Wallis, followed by Dunn's test). (Fig. 1).

Noteworthy, there was significant correlation between higher plasma DNA and fatal outcome, regardless the time of determination (at study entry Spearman's $\rho = 0.5255$, $p = 0.0209$; 24 h later Spearman's $\rho = 0.6441$, $p = 0.0071$, 48 h later Spearman's $\rho = 0.5411$, $p = 0.0304$) (Fig. 2). Also, regarding the type of TBI lesion (either isolated or associated to extracranial lesions) there was no significant difference in plasma DNA levels between groups ($p = 0.0976$, Kruskal-Wallis). Additionally, there was no significant correlation between alterations at DPOEAs test and plasma DNA concentrations (Spearman's $\rho = 0.3518$, $p = 0.1662$). We did not find a correlation neither between Marshall score and mortality (Spearman's $\rho = 0.3337$, $p = 0.1759$) or Marshall score and plasma DNA concentrations (Spearman's $\rho = 0.2808$, $p = 0.259$ at study entry; Spearman's $\rho = 0.2455$, $p = 0.3778$ 24 h later and Spearman's $\rho = 0.3876$, $p = 0.1534$ 48 later). Also, there was no correlation between Marshall score and alteration at otoacoustic emissions test (Spearman's $\rho = 0.1011$, $p = 0.7094$) (data not shown).

We plotted a ROC curve and searched for a cut-off point that would ensure detection of the highest proportion of individuals with potentially fatal outcome and the least compromise of specificity. Therefore, cut-offs points of 68542 kilogenomes-equivalents/L, 45564 kilogenomes-equivalents/L and 317884 kilogenomes-equivalents/L plasma DNA concentrations at study entry, 24 h and 48 h later, respectively, were chosen. The sensitivity of plasma DNA concentration predicting mortality according to the chosen cut-off points was 88%, 100% and 80% at study entry, 24 h and 48 h later, respectively, and specificity was 73%, 70% and 73%, respectively. The area under the curve for DNA plasma concentration was 0.807 ($p = 0.026$), 0.883 ($p = 0.013$) and 0.836 ($p = 0.036$) at study entry, 24 h and 48 h later, respectively (Fig 3).

DISCUSSION

In this study, we evaluated possible predictors of fatal outcome in patients with severe

TBI: hearing losses detected by otoacoustic emissions test and plasma levels of cell-free DNA.

The incidence of hearing loss detected by alterations at DPOAEs, in at least one ear, in the first day following trauma was high (64.7%). There is, in the literature, reports of the incidence of hearing losses after trauma, but none of the previous studies included an audiological test performed early after the injury. The incidence of hearing losses following severe head injury has been reported to be as high as 56% (Zimmerman *et al.*, 1993), and even after mild head trauma the incidence ranges from 7 to 50% (Fitzgerald, 1996). Hearing losses following TBI range from temporary to permanent and from mild to severe (Zimmermann *et al.*, 1993), so our slightly higher incidence can be due to a greater amount of temporary hearing losses. Hearing loss is common both in cases of closed head injury with fracture of the base of the skull and in cases without fractures (Bergemalm and Borg, 2001), and the auditory lesion can occur at any point of the auditory pathway, although the peripheral structures, i.e., the middle ear or cochlea, represent the most common site of injury (Bergemalm, 2003).

The most accepted theories of the pathophysiology of cochlear concussion are 1) disruption of the membranous portion of the cochlea by pressure waves transmitted from intracranial CSF, 2) disturbance in the microcirculation of the cochlea, and 3) hemorrhage into the fluids of the coclea (Fitzgerald, 1996) A pressure wave in the cranial skeleton can also have an impact on the inner ear (Bergemalm, 2003). Damage to the peripheral and/or central auditory system can occur as a primary or secondary insult. A primary injury can appear as a result of direct trauma to middle and inner ear, as in fractures of the base of the skull, but also as a result of rupture or tearing of central neuronal pathways. Early secondary injury can result from raised intracranial pressure due to bleeding or haematoma, and, later in the course, due to diffuse axonal degeneration (Bergemalm and Borg, 2001).

There was no correlation between the presence of an alteration in DPOAE, in at least one ear, and primary outcome after severe TBI. Other studies have compared the incidence of hearing loss after TBI with clinical or radiological markers of outcome after TBI. Bergemalm (2003, 2005) compared the scores at the Swedish Reaction Level Scale (RLS), used to evaluate the severity of brain damage at Swedish trauma centres, with audiological results, and found no association. He also compared audiometric results with the initial CT scan but there was no clear correlation between the extend or localization of the injury and its long-term impact on the auditory system. Zimmerman *et al.* (1993) did not find correlation between hearing loss after TBI with GCS scores at admission and cause of injury, but all his

patients with temporal bone fractures had hearing losses, although skull vault fractures were not predictive of hearing loss.

OAEs are sounds reemitted by the cochlea after it has been reached by external acoustic stimulations and are now routinely used as a non-invasive objective monitoring tool of cochlear cells (Büki *et al.*, 1996). For example, OAEs are widely used in tests to screen for normal/abnormal hearing (e.g., newborn hearing screening) (Voss *et al.*, 2006), and for monitoring drug-induced ototoxicity. There are other studies that have used otoacoustic emissions test after TBI, both to evaluate hearing losses and tinnitus (Cevette and Bielek, 1995; Ceranic *et al.*, 1998; Nolle *et al.*, 2004; Attias *et al.*, 2005). Besides, otoacoustic emissions have, recently, been shown to be sensitive to changes in ICP (Büki *et al.*, 2002; Voss *et al.*, 2006). The auditory brainstem response (ABR) has been used as a predictor of subject outcome following with severe TBI (Wilson *et al.*, 2006). It can be used in the evaluation of brainstem dysfunction (Lew *et al.*, 2004). ABR may be an inadequate tool to assess peripheral auditory function when significant brainstem has occurred (Cevette and Bielek, 1995).

There is a paucity of data on the effects of the hearing loss on disability in TBI patients. Hearing deficits in this population are difficult to detect in the early stages of recovery and this may result in delays in audiologic, surgical and rehabilitative interventions and, ultimately, may adversely affect the functional outcome of patients with TBI (Lew *et al.*, 2004). Therefore, it must be considered wise to perform at least a minimum of audiologic investigations after a closed head injury (Bergemalm and Borg, 2001). The optimal time to perform this evaluation is controversial. Hearing impairment can be dissipated during the subsequent post-traumatic period, but sometimes the impairment can persist and in some cases it may progress (Bergemalm, 2003, 2004). There may also be a risk of a synergistic interaction between trauma and ototoxic medication and is also well known that a number of infectious agents as well as diseases of the central nervous system, for instance meningitis, can cause hearing loss (Bergemalm, 2003).

Biomarkers of cellular damage have been under investigation in some otological diseases in order to predict outcome. Elevated serum Hsp70 levels were observed in patients with sudden sensorineural hearing loss compared with normal controls (Park *et al.*, 2006), and, in rats, Hsp70 appears as an early and transient marker that could permit early detection of inner ear damage by the ototoxic drug cisplatin (Ramírez-Camacho *et al.*, 2007). Mechanisms involved in secondary injury were also detected experimentally in the cochlea, like oxidant stress in aging, apoptotic cell death in ototoxicity, inflammation following

acoustic trauma and increases in BDNF also following acoustic trauma (Tornabene *et al.*, 2006; Chen *et al.*, 2007; Jiang *et al.*, 2007; Tan *et al.*, 2007). However, in our study, there was no correlation between the alterations in DPOAEs and the plasma DNA levels.

As in other studies (Lo *et al.*, 2000; Lam *et al.*, 2003, 2004; Yurgel *et al.*, 2007) all trauma patients had elevated concentrations of DNA in plasma compared with healthy individuals. The precise mechanism by which DNA is released into bloodstream remains uncertain, since both necrosis and apoptosis have been observed in this scenario (Jahr *et al.*, 2001). Decreased efficiency of DNA clearance mechanisms after injury may also play a role in the increase of cell-free DNA. These mechanisms are poorly understood at present, but it is possible that direct damage or hemodynamic compromise of the organ systems responsible for circulating DNA clearance may also lead to increased plasma DNA (Lo *et al.*, 2000).

Previous studies (Lo *et al.*, 2000; Lam *et al.*, 2003) found that the increases in plasma DNA were related to injury severity and development of post-traumatic complications. In our previous study, we demonstrated that significantly higher concentrations of plasmatic DNA correlated to fatal outcome following severe TBI in males (Yurgel *et al.*, 2007). Now, in this study, with severe TBI patients from both genders, plasma DNA concentrations were measured at ICU admission (15 ± 7.6 h after trauma), 24 and 48 later and we found significant correlation between higher plasma DNA and fatal outcome in all sampling times. As in our previous study, there was no significant difference in plasma DNA levels between the isolated TBI and the TBI with associated extracranial injuries groups. Thus, increases in plasma DNA correlated with mortality following severe TBI despite the presence of associated extracranial injuries.

The sensitivity and specificity of plasma DNA concentrations for prediction of poor outcome (death), at chosen cut-offs points, were high at the three sampling times (sensitivity of 88%, 100% and 80% and specificity of 73%, 70% and 73% at study entry, 24 h and 48 h, respectively). These rates for prediction of mortality were higher than those of clinically established predictors such as age, GCS score or CT findings. Further, plasma DNA value as an outcome predictor is comparable to reported predictive values for the protein S100B (60-90% sensitivity and 80-98% specificity) (Raabe *et al.*, 2003).

Time from injury must be considered as an important factor to be assessed concerning the predictive value of plasma DNA following severe TBI. In a previous study that investigated healthy pregnant women, it was demonstrated that DNA has a rapid clearance from plasma, the mean half-life was estimated to be 16.3 min (range 4-30 min) (Lo *et al.*, 1999). Although, after trauma, clearance mechanisms may be impaired, the short half-life

suggests that serial analysis may be useful for monitoring posttraumatic disease processes, as was shown by Lam *et al.* (2003). Neurological damage after severe TBI does not all occur immediately at the moment of impact (primary injury), but evolves afterwards (secondary injury) (Ghajar, 2000). Most secondary brain injury is caused by brain swelling, with an increase in intracranial pressure and a subsequent decrease in cerebral perfusion leading to ischemia. Patients with severe TBI have a significant risk of brain swelling, and if this sequelae is not prevented or treated properly, it can exacerbate brain damage and increase the risk of death (Ghajar, 2000). In this scenario, persistent increases of plasma DNA may indicate sustained cell damage and evolving secondary brain injury, which is the leading cause of in-hospital deaths after TBI (Ghajar, 2000; Finfer and Cohen, 2001).

In conclusion, there was a high rate of auditory system lesions, nevertheless only higher plasma DNA concentrations were predictors of mortality following severe TBI.

REFERENCES

- ATTIAS, J.; ZWECKER-LAZAR, I.; NAGERIS, B.; KEREN, O.; GROSWASSER, Z. Dysfunction of the auditory efferent system in patients with traumatic brain injuries with tinnitus and hyperacusis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, v. 16, p. 117-126, 2005.
- BERGEMALM, P-O.; BORG, E. Long-term objective and subjective audiologic consequences of closed head injury. *Acta Otolaryngol*, v. 121, p. 724-734, 2001.
- BERGEMALM, P-O. Progressive hearing loss after closed head injury: a predictable outcome? *Acta Otolaryngol*, v. 123, p. 836-845, 2003.
- BERGEMALM, P-O. Progress of sensorineural hearing loss after closed head injury: presence of autoantibodies. *Audiol Med*, v. 2, p. 92-99, 2004.
- BERGEMALM, P-O.; BORG, E. Peripheral and central audiological sequelae of closed head injury: function, activity, participation and quality of life. *Audiol Med*, v. 3, p. 185-198, 2005.
- BIRO, K.; NOSZEK, L.; PREKOPP, P.; NAGYIVÁNYL, K.; GÉCZI, L.; GAUDI, I.; BODROGI, I. Characteristics and risk factors of cisplatin-induced ototoxicity in testicular cancer patients detected by distortion product otoacoustic emission. *Oncology*, v. 70, p. 177-184, 2006.
- BOOM, R.; SOL, C.J.A.; SALIMANS, M.M.M.; JANSEN, C.L.; WERTHEIM-VAN DILLEN, P.M.E.; VAN DER NOORDAA, J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol*, v. 28, p. 495-503, 1990.

BÜKI, B.; AVAN, P.; LEMAIRE, J.J.; DORDAIN, M.; CHAZAL, J.; RIBÁRI, O. Otoacoustic emissions: a new tool for monitoring intracranial pressure changes through stapes displacements. *Hear Res*, v. 94, p. 125-139, 1996.

BÜKI, B.; DE KLEINE, E.; WIT, H.P.; AVAN, P. Detection of intracochlear and intracranial pressure changes with otoacoustic emissions: a gerbil model. *Hear Res*, v. 167, p. 180-191, 2002.

CERANIC, B.J.; PRASHER, D.K.; RAGLAN, E.; LUXON, L.M. Tinnitus after head injury: evidence from otoacoustic emissions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 65, p. 523-529, 1998.

CEVETTE, M.J.; BIELEK, D. Transient evoked and distortion product otoacoustic emissions in traumatic brain injury. *J Am Acad Audiol*, v. 6, p. 225-229, 1995.

CHEN, G.D.; CHI, L.H.; KOSTYNIAK, P.J.; HENDERSON, D. Styrene induced alterations in biomarkers of exposure and effects in the cochlea: mechanisms of hearing loss. *Toxicol Sci*, v. 98, p. 167-177, 2007.

COPLIN, W. Intracranial pressure and surgical decompression for traumatic brain injury: biological rationale and protocol for a randomized clinical trial. *Neurol. Res.*, v. 23, p. 277-290, 2001.

CRESPO, A.R.T.P., DA ROCHA, A.B., JOTZ, G.P., SCHNEIDER, R.F., GRIVICICH, I., PINHEIRO, K., ZANONI, C., REGNER, A. Increased serum sFas and TNF α following isolated severe head injury in males. *Brain Inj.*, v. 21 (4), p. 441-447, 2007.

DA ROCHA, A.B., ZANONI, C., DE FREITAS, G.R., ANDRÉ, C., HIMELFARB, S., SCHNEIDER, R.F., GRIVICICH, I., BORGES, L., SCHWARTSMANN, G., KAUFMANN, M., REGNER, A. Serum Hsp70 as an early predictor of fatal outcome after severe traumatic brain injury in males. *J. Neurotrauma*, v. 22, p. 966-977, 2005.

DA ROCHA, A.B.; SCHNEIDER, R.F.; DE FREITAS, G.R.; ANDRÉ, C.; GRIVICICH, I.; ZANONI, C.; FOSSÁ, A.; GEHRKE, J.T.; JOTZ, G.P.; KAUFMANN, M.; SIMON, D.; REGNER, A. Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clin Chem Lab Med*, v. 44, p. 1134-1142, 2006.

DE OLIVEIRA, C.O., REIMER, A.G., DA ROCHA, A.B., GRIVICICH, I., SCHNEIDER, R.F., ROISENBERG, I., REGNER, A., SIMON, D. Plasma von Willebrand factor levels correlate with clinical outcome of severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, v. 24 (8), p. 1331-1338, 2007.

FAUSTI, S.A.; WILMINGTON, D.J.; HELT, P.V.; HELT, W.J.; KONRAD-MARTIN, D. Hearing health and care: the need for improved hearing loss prevention and hearing conservation practices. *JRRD*, v. 42, suppl 2, p. 45-62, 2005.

FINFER, S.R.; COHEN, J. Severe traumatic brain injury. *Resuscitation*, v. 48, p. 77-90, 2001.

FITZGERALD, D.C. Head trauma: hearing loss and dizziness. *J Trauma*, v. 40, p. 488-496, 1996.

GHAJAR, J. Traumatic brain injury. *Lancet*, v. 356, p. 923-929, 2000.

HEID, C.A.; STEVENS, J.; LIVAK, K.J.; WILLIAMS, P.M. Real time quantitative PCR. *Genome Res*, v. 6, p. 986-994, 1996.

HERRMANN, M.; CURIO, N.; JOST, S.; GRUBICH, C.; EBERT, A.D.; FORK, M.L.; SYNOWITZ, H. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 70, p. 95-100, 2001.

HOLLAND, P.M.; ABRAMSON, R.D.; WATSON, R.; GELFAND, D.H. Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'-3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 88, p. 7276-7280, 1991.

JAHR, S.; HENTZE, H.; ENGLISCH, S.; HARDT, D.; FACKELMAYER, F.O.; HESCH, R. D.; KNIPPERS, R. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res*, v. 61, p. 1659-1665, 2001.

JIANG, H.; TALASKA, A.E.; SCHACHT, J.; SHA, S.H. Oxidative imbalance in the aging inner ear. *Neurobiol Aging* v. 28, p. 1605-1612, 2007.

JOHNSON, P.J.; LO, Y.M.D. Plasma nucleic acids in the diagnosis and management of malignant disease. *Clin Chem*, v. 48, p. 1186-1193, 2002.

KRAUS, J.F., MacARTHUR, D.L., SILVERMAN, T.A., JAYARAMAN, M. Epidemiology of brain injury. In: NARAYAN, R.K., WILBERGER, J.E. Jr, POVLISHOCK, J.T., editors. *Neurotrauma*. New York: McGraw-Hill, p. 13-30, 1996.

LAM, N.Y.L.; RAINER, T.H.; CHAN, L.Y.S.; JOYNT, G.M.; LO, Y.M.D. Time course of early and late changes in plasma DNA in trauma patients. *Clin Chem*, v. 49, p.1286-1291, 2003.

LAM, N.Y.L.; RAINER, T.H.; CHIU, R.W.K.; JOYNT, G.M.; LO, Y.M.D. Plasma mitochondrial DNA concentrations after trauma. *Clin Chem*, v. 50, p. 213-216, 2004.

LEW, H.L.; LEE, E.H.; MIYOSHI, Y.; CHANG, D.G.; DATE, E.S.; JERGER, J.F. Brainstem auditory-evoked potentials (BAEPs) as an objective tool for evaluating hearing dysfunction in traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil*, v. 83, p. 210-215, 2004.

LO, Y.M.D.; CORBETTA, N.; CHAMBERLAIN, P.F.; RAI, V.; SARGENT, I.L.; REDMAN, C.W.; WAINSCOAT, J.S. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, v. 350, p. 485-487, 1997.

LO, Y.M.D.; TEIN, M.S.C.; LAU, T.K.; HAINES, C.J.; LEUNG, T.N.; POON, P.M.K.; WAINSCOAT, J.S.; JOHNSON, P.J.; CHANG, A.M.Z.; HJELM, N.M. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet*, v. 62, p.768-775, 1998a.

LO, Y.M.D.; TEIN, M.S.C.; PANG, C.C.; YEUNG, C.K.; TONG, K.L.; HJELM, N.M.

Presence of donor-specific DNA in plasma of kidney and liver transplant recipients. *Lancet*, v.351, p. 1329-1330, 1998b.

LO, Y.M.D.; ZHANG, J.; LEUNG, T.N.; LAU, T.K.; CHANG, A.M.Z.; HJELM, N.M. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet*, v.64, p. 218-224, 1999.

LO, Y.M.D.; RAINER, T.H.; CHAN, L.Y.S.; HJELM, N.M.; COCKS, R.A. Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients. *Clin Chem*, v. 46, p. 319-323, 2000.

MARSHALL, L.F., MARSHALL, S.B., KLAUBER, M.R., VAN BERKUM CLARK, M., EISENBERG, H., JANE, J.A., LUERSSSEN, T.G., MARMAROU, A., FOULKES, M.A. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J. Neurosurg.*, v. 75, p. 14-20, 1991.

MUSSACK, T.; BIBERTHALER, P.; KANZ, K.G.; WIEDMANN, E.; GIPPNER-STEPPERT, C.; MUTSCHLER, W.; JOCHUM, M. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*, v. 30, p. 2669-2674, 2002.

NOLLE, C.; TODT, I.; SEIDL, R.O.; ERNST, A. Pathophysiological changes of the central auditory pathway after blunt trauma of the head. *J Neurotrauma*, v. 21, p. 251-258, 2004.

PARK, S.N.; YEO, S.W.; PARK, K.H. Serum heat shock protein 70 and its correlation with clinical characteristics in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*, v. 116, p. 121-125, 2006.

PELINKA, L.E.; TOEGEL, E.; MAURITZ, W.; REDL, H. Serum S 100 B: a marker of brain damage in traumatic brain injury with and without multiple trauma. *Schock*, v. 19, pp. 195-200, 2003.

PELINKA, L.E.; KROEPFL, A.; SCHMIDHAMMER, R.; KRENN, M.; BUCHINGER, W.; REDL, H.; RAABE, A. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma. *J Trauma*, v. 57, p. 1006-1012, 2004.

PETZOLD, A.; GREEN, A.J.E.; KEIR, G.; FAIRLEY, S.; KITCHEN, N.; SMITH, M.; THOMPSON, E.J. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit Care Med*, v. 30, p. 2705-2710, 2002.

RAABE, A.; GROLMS, C.; SORGE, O.; ZIMMERMANN, M.; SEIFERT, V. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery*, v. 45, p. 477-483, 1999.

RAABE, A.; KOPETSCH, O.; WOSZCZYK, A.; LANG, J.; GERLACH, R.; ZIMMERMANN, M.; SEIFERT, V. Serum S100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci*, v. 21, p. 159-169, 2003.

RAINER, T.H.; WONG, L.K.S.; LAM, W.; YUEN, E.; LAM, N.Y.L.; METREWELI, C.; LO, Y.M.D. Prognostic use of circulating plasma nucleic acid concentrations in patients with acute stroke. *Clin Chem*, vol. 49, p. 562-569, 2003.

RAMÍREZ-CAMACHO, R.; CITORES, M.J.; TRINIDAD, A.; VERDAGUER, J.M.;

GARCÍA-BERROCAL, J.R.; MARERO, A.M.; PUENTE, A.; GONZÁLEZ-GARCÍA, J.A.; VARGAS, J.A. HSP-70 as a nonspecific early marker in cisplatin ototoxicity. *Acta Otolaryngol*, v. 127, p. 564-567, 2007.

RESS, B.D.; SRIDHAR, K.S.; BALKANY, T.J.; WAXMAN, G.M.; STAGNER, B.B.; LONSBURY-MARTIN, B.L. Effects of *cis*-platinum chemotherapy on otoacoustic emissions: the development of an objective screening protocol. *Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 121, p. 693-701, 1999.

RODRIGUES, E., OLIVEIRA, C., CAMBRUSSI, A., GOMES, G., GODOY, D., DA ROCHA, A.B., GRIVICICH, I., REGNER, A. Increased serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) following isolated severe traumatic brain injury in humans. *Brain Inj*, v. 22, suppl. 1, p. 165, 2008.

SAVOLA, O.; PYTHINEN, J.; LEINO, T.K.; SIITONEN, S.; NIEMELA, O.; HILLBOM, M. Effects of head and extracranial injuries on serum protein S100B levels in trauma patients. *J Trauma*, v. 56, p. 1229-1234, 2004.

STAVROULAKI, P.; VOSSINAKIS, I.C.; DINOPOULOU, D.; DOUDOUNAKIS, S.; ADAMOPOULOS, G.; APOSTOLOPOULOS, N. Otoacoustic emissions for monitoring aminoglycosides-induced ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 128, p. 150-155, 2002.

TAN, J.; RÜTTIGER, L.; PANFORD-WALSH R.; SINGER, W.; SCHULZE, H.; KILIAN, S.B.; HADJAB, S.; ZIMMERMANN, U.; KÖPSCHALL, I.; ROHBOCK, K.; KNIPPER, M. Tinnitus behavior and hearing function correlate with the reciprocal expression patterns of BDNF and Arg3.1/arc in auditory neurons following acoustic trauma. *Neuroscience*, v. 145, p. 715-726, 2007.

TORNABENE, S.V.; SATO, K.; PHAM, L.; BILLINGS, P.; KEITHLEY, E.M. Immune cell recruitment following acoustic trauma. *Hear Res.*, v. 222, p. 115-124, 2006.

TOSCHLOG, E.A.; MACCELLIGOT, J.; SAGRAVES, S.G.; SCHENARTS, P.J.; BARD, M.R.; GOETTLER, C.E.; ROTONDO, M.F.; SWANSON, M.S. The relationship of Injury Severity Score and Glasgow Coma Score to rehabilitative potential in patients suffering traumatic brain injury. *Am Surg*, 69, pp. 491-498, 2003.

TOWNEND, W.J.; GUY, M.J.; PANI, M.A.; MARTIN, B.; YATES, D.W. Head injury outcome prediction in the emergency department: a role for protein S-100B? *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, v. 73, p. 542-546, 2002.

VOSS, S.E.; HORTON, N.J.; TABUCCHI, T.H.P.; FOLOWOSELE, F.O.; SHERA, C.A. Posture-induced changes in distortion-product otoacoustic emissions and the potential for noninvasive monitoring of changes in intracranial pressure. *Neurocrit Care*, v. 4, p. 251-257, 2006.

WANG, B.G.; HUANG, H.; CHEN, Y.; BRISTOW, R.E.; KASSAU EI, K.; CHENG, C.; RODEN, R.; SKOLL, L.J.; CHAN, D.W.; SHIH, I. Increased plasma DNA integrity in cancer patients. *Cancer Res*, v. 63, p. 3966-3968, 2003.

WILSON, W.J.; CHAPPLE, J.A.; PHILLIPS, K.M.; SNELL, K.T.; BRADLEY, A.P.;

DARNELL, R. Over-complete discrete wavelet transformation of the normal auditory brainstem response improves prediction of outcome following severe acute closed head injury. *Audiol Neurotol*, v. 11, p. 249-258, 2006.

WOERTGEN, C.; ROTHOERL, R.D.; METZ, C.; BRAWANSKI, A. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma*, v. 47, p. 1126-1130, 1999.

YEO, S.W.; PARK, S-N.; PARK, Y.S.; DO SUH, B. Effect of middle-ear effusion on otoacoustic emissions. *J Laryngol Otol*, v. 116, v. 794-799, 2002.

YURGEL, V.C.; IKUTA, N.; ROCHA, A.B.; LUNGE, V.R.; SCHNEIDER, R.F.; FONSECA, A.S.K.; GRIVICICH, I.; ZANONI, C.; REGNER, A. Role of plasma DNA as a predictive marker of fatal outcome following severe head injury in males. *J Neurotrauma*, v. 24., p. 1172-1181, 2007.

ZIMMERMAN, W.D.; GANZEL, T.M.; WINDMILL, I.M.; NAZAR, G.B.; PHILLIPS, M. Peripheral hearing loss following head trauma in children. *Laryngoscope*, v. 103, p. 87-91, 1993.

Table 1: Characteristics of the traumatic brain injury (TBI) population stratified for the primary outcome (survivors/ nonsurvivors)

	All TBI n=19	Survivors n=11	Nonsurvivors n=8
Age, years, median (range)	30 (17-57)	31 (18-57)	29 (17-48)
Sex, male, n (%)	15 (78,9%)	8 (72,7%)	7 (87,5%)
Pre-hospital care delivery, n (%)	19 (100%)	11 (100%)	8 (100%)
Field intubation, n (%)	9 (47,4%)	7 (63,6%)	2 (25%)
GCS score at emergency room admission, mean (\pm SD)	5.3 (1.7)	5.7 (1.5)	4.6 (1.8)
GCS score at ICU admission, mean (\pm SD)	5.3 (1.6)	5.8 (1.4)	4.2 (1.5)*
Time between emergency room admission and transfer to ICU, hours, mean (\pm SD)	4.2 (1.3)	3.7 (0.7)	4.8 (1.7)*
First sampling time following injury, hours, mean (\pm SD)	15 (7.6)	15.6 (8.4)	14.3 (7)
APACHE II scores at ICU admission, mean (\pm SD)	23.5 (9.6)	17.9 (5.7)	29.7 (9.4)**
TRISS scores at ICU admission, mean (\pm SD)	31.7 (24.6)	23.4 (21.5)	42.2 (25.5)
ISS scores at ICU admission, mean (\pm SD)	30 (14.4)	23.2 (8.6)	38.4 (16.2)*
Marshall CT classification scores, mean (\pm SD)	2.77 (1.4)	2.4 (1.4)	3.25 (1.4)
Mechanism of injury (%)			
Motor vehicle accidents	47.4%	45.5%	50%
Auto-pedestrian	36.8%	54.5%	12.5%
Fall	10.5%	0%	25%
Assault	5.3%	0%	12.5%
Isolated severe TBI, n (%)	6 (31.6%)	4 (36.4%)	2 (25%)
Craniotomy, n (%)	3 (15.8%)	1 (9.1%)	2 (25%)
ICP monitorization, n (%)	13 (68.4%)	8 (72.7%)	5 (62.3%)
Capnography, n (%)	19 (100%)	11 (100%)	8 (100%)
Use of manitol, n (%)	7 (36.8%)	5 (45,4%)	2 (25%)
Use of hypertonic saline solution, n (%)	14 (73.7%)	8 (72.7%)	6 (75%)
Use of vasopressor, n (%)	9 (47.4%)	4 (36.4%)	5 (62.5%)*

Time between event and ICU discharge, days, median (range)	-	21 (3-54)	-
GCS at ICU discharge, mean (\pm SD)	-	10.8 (3.4)	-
Mortality (%)	42.1%	-	-
Time between event and death, days, median (range)	-	-	4 (0-10)

GCS: Glasgow Coma Scale; ICU: Intensive Care Unit; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; TRISS: Trauma Injury Severity Score; ISS: Injury Severity Score; CT: computerized tomography; ICP: intracranial pressure.

*Significant differences between survivors and nonsurvivors ($p \leq 0.05$)

**Significant differences between survivors and nonsurvivors ($p < 0.01$)

Table 2: Presence of otoscopic alterations and otoacoustic emissions distortion product (OAEDP) alterations (categorized as “refer”) in the traumatic brain injury (TBI) population stratified for the primary outcome (survivors / nonsurvivors)

	All TBI patients n = 19	Survivors n = 11	Nonsurvivors n = 8 (6)
Otoscopic examination, n	n = 18	n = 11	n = 7
Presence of otoscopic alterations, in at least one ear, n (%)	5 (27.8%)	3 (27.3%)	2 (28.6%)
unilateral, n(%)	5 (27.8%)	3 (27.3%)	2 (28.6%)
bilateral, n(%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
OAEDP examination, n	n = 17	n = 11	n = 6
Presence of OAEDP alterations (“refer” result), in at least one ear, n (%)	11 (64.7%)	7 (63.6%)	4 (66.7%)
unilateral, n (%)	7 (41.2%)	4 (36.4%)	3 (50%)
bilateral, n(%)	4 (23.5%)	3 (27.3%)	1 (16.7%)

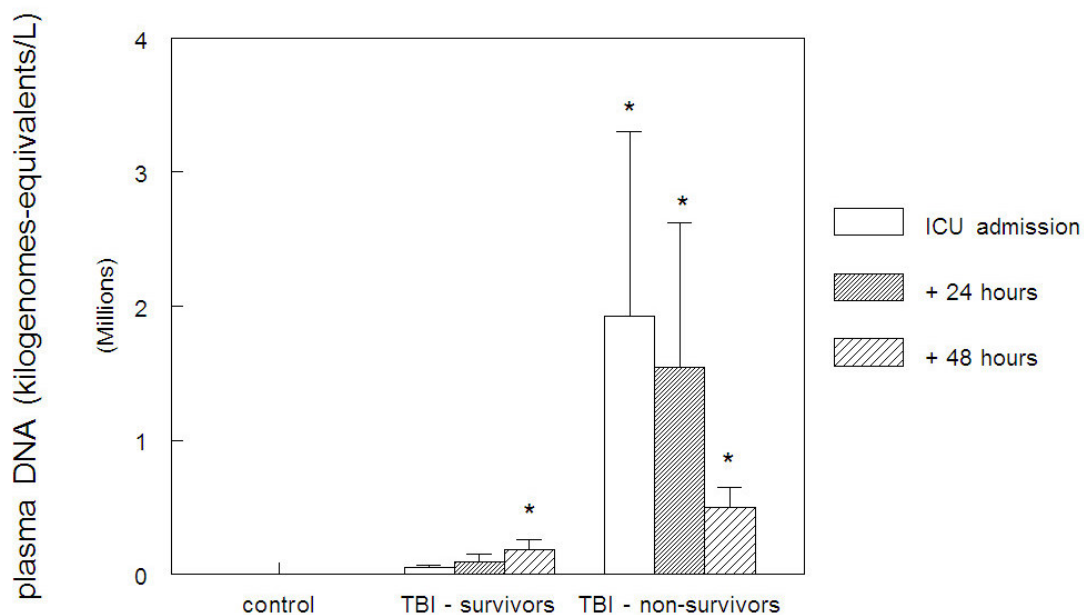


Figure 1: Plasma DNA concentrations in control and severe traumatic brain injury (TBI) individuals, stratified by the primary outcome (survival or death). Plasma DNA concentrations were determined at study entry, 24 and 48 h later in the TBI groups. *Significantly different from control group ($p < 0.0001$, Kruskal-Wallis, followed by Dunn's test).

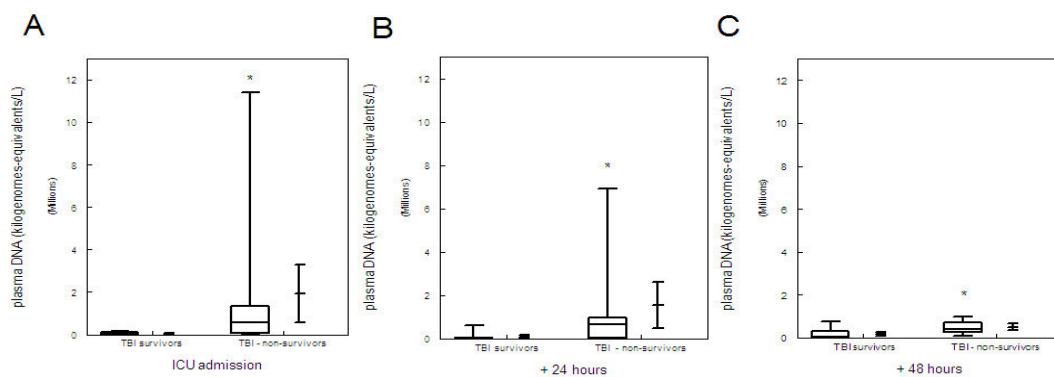


Figure 2: Correlation between plasma DNA concentrations and primary outcome (survival or death), at ICU admission (A), 24 h (B) and 48 h (C) later. There was a significant correlation between higher plasma DNA concentrations and mortality (at ICU admission Spearman's $\rho=0.5255$, $p=0.0209$; 24 h later Spearman's $\rho=0.6441$, $p=0.0071$; 48 h later Spearman's $\rho=0.5411$, $p=0.0304$).

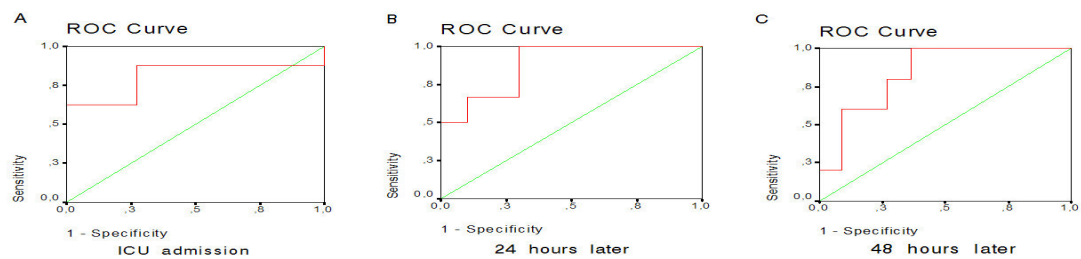


Figure 3: Receiver operator characteristics curves (ROC) plasma DNA concentrations for predicting fatal outcome at study entry (A), 24 h later (B) and 48 h later (C) following severe TBI.

CONCLUSÕES

1. A prevalência de homens na população de pacientes com TCE grave estudada foi de 79% e a mediana da idade foi de 30 anos. A porcentagem de TCE severo isolado foi de 32% e a mortalidade foi de 42%.
2. Este estudo mostrou que o TCE grave, em sua fase inicial, está associado a uma alta taxa de lesões na via auditiva periférica, mas que estas lesões não se correlacionaram com desfecho fatal.
3. Concentrações elevadas de DNA plasmático correlacionaram-se com desfecho fatal, independentemente da presença de lesões extracranianas associadas, tanto no momento de entrada no estudo, quando 24 e 48 horas após, indicando que concentrações elevadas de DNA plasmático podem constituir um biomarcador de prognóstico desfavorável no TCE grave.
4. Com os pontos de *cut-offs* estabelecidos, as concentrações elevadas de DNA plasmático tiveram alta sensibilidade e especificidade para predizer mortalidade no TCE grave, nos três momentos de coleta. Estudos adicionais são necessários, em um grupo maior e mais heterogêneo de pacientes, para o estabelecimento do melhor tempo de coleta e melhor ponto de *cut-off*.

PERSPECTIVAS

A procura por um biomarcador que reflita a gravidade, indique a progressão para lesões secundárias e o desfecho fatal e auxilie no prognóstico de seqüelas neurológicas após o TCE grave continua sendo um foco importante de pesquisa. Marcadores bioquímicos ou moleculares acessíveis e facilmente dosados em sangue periférico poderiam aumentar a sensibilidade e a especificidade dos marcadores clínicos comumente utilizados, como a Escala de Coma de Glasgow e a Classificação de Marshall, durante o atendimento da vítima de TCE grave, favorecendo a instituição de terapêutica mais agressiva, quando necessário, ou mesmo de estratégias de reabilitação mais precoces. A dosagem de DNA plasmático tem apresentado resultados promissores para este fim, no contexto do TCE grave, assim como de várias outras patologias. Embora os métodos de avaliação de ácidos nucleicos plasmáticos sejam eficazes e rápidos, há a necessidade de uma padronização de aspectos pré-analíticos e analíticos para uso clínico. O tempo ideal para a medida das concentrações de DNA plasmático, assim como um ponto definitivo de *cut-off*, também precisam ser estabelecidos.

Este estudo mostrou alta incidência de perdas auditivas após TCE grave diagnosticadas por teste de emissões otoacústicas. A presença de lesão auditiva em órgão periférico, neste estudo, não se configurou como um marcador de prognóstico no TCE grave. Estudos posteriores avaliando uma possível correlação entre os resultados obtidos com o teste de emissões otoacústicas e a medida da pressão intracraniana no TCE grave serão interessantes, visto que se tem observado alterações das emissões otoacústicas com alterações posturais que induzem aumento da pressão intracraniana, e um método de avaliação não invasivo de modificações na pressão intracraniana será muito bem-vindo. Estudos adicionais também são necessários para a validação do teste de emissões otoacústicas como um método de avaliação auditiva objetivo em pacientes com TCE grave. A pesquisa de correlação destes resultados obtidos com uma avaliação auditiva completa realizada após alta hospitalar, durante a reabilitação, é um de nossos objetivos durante o acompanhamento que manteremos com os sobreviventes de TCE grave.

Não encontramos correlação entre a presença da lesão auditiva com a concentração de DNA plasmático. Estudo recente mostrou concentrações séricas elevadas de Hsp70 em pacientes com perda auditiva neurossensorial súbita, sendo que estas concentrações se

correlacionaram com o prognóstico da perda auditiva. Cria-se um campo de pesquisa focado na busca de marcadores moleculares e bioquímicos que permitam um diagnóstico precoce de perda auditiva e predição de prognóstico funcional, em diversas situações clínicas.

Em vista da alta incidência, a avaliação auditiva em sobreviventes de TCE grave é altamente recomendável. A deficiência auditiva pode desempenhar um papel importante nos distúrbios cognitivos após o TCE e uma perda auditiva não diagnosticada pode tornar mais difícil a recuperação destes pacientes, que freqüentemente apresentam outras seqüelas associadas. O momento ideal para tal avaliação deve ser definido, visto que muitas perdas auditivas são transitórias, embora, mesmo assim, devam ser acompanhadas. O diagnóstico da perda auditiva em estágio precoce orientaria estratégias terapêuticas e de reabilitação adequadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALESTRERI, M.; CZOSNYKA, M.; CHATFIELD, D.A.; STEINER, L.A.; SCHMIDT, E.A.; SMIELEWSKI, P.; MATTA, B.; PICKARD, J.D. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v.75, p. 161-162, 2004.

BRUNS, J.; HAUSER, W.A. The epidemiology of traumatic brain injury. A review. *Epilepsia*, v. 44 (suppl 10), p. 2-10, 2001.

CAVALCANTI, M.; BARRETO, M.; VALENTIM, H.; MACCARI, J.; SANTINI, S.; FRUSTOCKL, L.; FERREIRA, L.C.; FERREIRA, S.F.; OLIVEIRA, C.; REGNER, A.; FERNANDES, M.L. Cohort of severe traumatic brain injury patients in a trauma center in Canoas / Brazil. *Brain Inj*, v. 22 (suppl 1), p. 172, 2008.

CDC – DIV. OF VIOLENCE PREVENTION AND DIV. OF UNINTENTIONAL INJURY PREVENTION, NATIONAL CENTER FOR INJURY PREVENTION AND CONTROL; OFFICE OF ANALYSIS AND EPIDEMIOLOGY, NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. Deaths resulting from firearm- and motor-vehicle-related injuries – United States, 1968-1991. *JAMA*, v. 271, p. 495-496, 1994.

DAVIS, D.P.; SERRANO, J.A.; VILKE, G.M.; SISE, M.J.; KENNEDY, F.; EASTMAN, A.B.; VELKY, T.; HOYT, D.B. The predictive value of field versus arrival Glasgow Coma Scale Score and TRISS calculations in moderate-to-severe traumatic brain injury. *J Trauma*, v. 60, p. 985-990, 2006.

FAHKHRY, S.M.; TRASK, A.L.; WALLER, M.A.; WATTS, D.D. Management of brain-injured patients by an evidence-based medicine protocol improves outcomes and decreases hospital charges. *J Trauma*, v. 56, p. 492-500, 2004.

FINFER, S.R.; COHEN, J. Severe traumatic brain injury. *Resuscitation*, v. 48, p. 77-90, 2001.

GENTRY, L.R. Imaging of closed head injury. *Radiology*, v. 191, p. 1-17, 1994.

GHAJAR, J.; HARIRI, R.J.; NARAYAN, R.K.; IACONO, L.A.; FIRLIK, K.; PATTERSON, R.H. Survey of critical care management of comatose, head-injured patients in the United States. *Crit Care Med*, v. 23, p. 560-567, 1995.

GHAJAR, J. Traumatic brain injury. *Lancet*, v. 356, p. 923-929, 2000.

HEEGAARD, H.; BIROS, M. Traumatic brain injury. *Emerg Med Clin N Am*, v. 25, p. 655-678, 2007.

HILLER, M.; CZOSNYKA, M.; HUTCHINSON, P.; BALESTRERI, M.; SMIELEWSKI, P.;

MATTA, B.; PICKARD, J. Predictive value of initial computerized tomography scan, intracranial pressure, and state of autoregulation in patients with traumatic brain injury. *J Neurosurg*, v. 104, p. 731-737, 2006.

KOIZUMI, M.S. Morbimortalidade por traumatismo crânio-encefálico no município de São Paulo. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 58, p. 81-89, 2000.

LEE, B.; NEWBERG, A. Neuroimaging in traumatic brain injury. *NeuroRx*, v. 2, p. 372-383, 2005.

MAAS, A.I.R.; HUKKELHOVEN, C.W.P.M.; MARSHALL, L.F.; STEYERBERG, E.W. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomography classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*, v. 57, p. 1173-1182, 2005.

MARSHALL, L.F.; MARSHALL, S.B.; KLAUBER, M.R.; VAN BERKUM CLARK, M.; EISENBERG, H.; JANE, J.A.; LUERSSEN, T.G.; MARMAROU, A.; FOULKES, M.A. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg*, v. 75, p. 14-20, 1991.

MARSHALL, L.F. Head injury: recent past, present and future. *Neurosurgery*, v. 47, p. 546-561, 2000.

NARAYAN, R.K.; MICHEL, M.E.; ANSELL, B.; BAETHMANN, A.; BIEGON, A.; BRACKEN, M.B.; BULLOCK, M.R.; CHOI, S.C.; CLIFTON, G.L.; CONTANT, C.F.; COPLIN, W.M.; DIETRICH, W.D.; GHAJAR, J.; GRADY, S.M.; GROSSMAN, R.G.; HALL, E.D.; HEETDERKS, W.; HOVDA, D.A.; JALLO, J.; KATZ, R.L.; KNOLLER, N.; KOCHANIEK, P.M.; MAAS, A.I.; MAJDE, J.; MARION, D.W.; MARMAROU, A.; MARSHALL, L.F.; McINTOSH, T.K.; MILLER, E.; MOHBERG, N.; MUIZELAAR, J.P.; PITTS, L.H.; QUINN, P.; RIESENFELD, G.; ROBERTSON, C.S.; STRAUSS, K.I.; TEASDALE, G.; TEMKIN, N.; TUMA, R.; WADE, C.; WALKER, M.D.; WEINRICH, M.; WHYTE, J.; WILBERGER, J.; YOUNG, A.B.; YURKEWICZ, L. Clinical trial in head injury. *J Neurotrauma*, v. 19, p. 503-557, 2002.

NIH – NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON REHABILITATION OF PERSONS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. *JAMA*, v. 282, p. 974-983, 1999.

RUDEHILL, A.; BELLANDER, B.-M.; WEITZBERG, E.; BREDBACKA, S.; BACKHEDEN, M.; GORDON, E. Outcome of traumatic brain injuries in 1508 patients: impact of prehospital care. *J Neurotrauma*, v. 19, p. 855-868, 2002.

SOUSA, M.C.; REGIS, F.C.; KOIZUMI, M.S. Traumatismo crânio-encefálico: diferenças das vítimas pedestres e ocupantes de veículos a motor. *Revista de Saúde Pública*, v. 33, p. 85-94, 1999.

SPETTEL, C.M.; ELLIS, D.W.; ROSS, S.E.; SANDEL, M.E.; O'MALLEY, K.F.; STEIN, S.C.; SPIVACK, G.; HURLEY, A.B. Time of rehabilitation admission and severity of trauma: effect on brain injury outcome. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 72, p. 320-325, 1991.

STUKE, L.; DIAZ-ARRASTIA, R.; GENTILELLO, L.M.; SHAFI, S. Effect of alcohol on Glasgow Coma Scale in head-injured patients. *Ann Surg*, v. 245, p. 651-655, 2007.

TOSCHLOG, E.A.; MACELLIGOT, J.; SAGRAVES, S.G.; SCHENARTS, P.J.; BARD, M.R.; GOETTLER, C.E.; ROTONDO, M.F.; SWANSON, M.S. The relationship of Injury Severity Score and Glasgow Coma Score to rehabilitative potential in patients suffering traumatic brain injury. *Am Surg*, v. 69, p. 491-498, 2003.

TOYAMA, Y.; KOBAYASHI, T.; NISHIYAMA, Y.; SATOH, K.; OHKAWA, M.; SEKI, K. CT for acute stage of closed head injury. *Radiat Med*, v. 23, p. 309-316, 2005.

ZINK, B.J. Traumatic brain outcome: concepts for emergency care. *Ann Emerg Med*, v. 37, p. 318-332, 2001.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)