



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

**NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA EM VÍTIMAS DE TRAUMATISMO CRÂNIO-
ENCEFÁLICO GRAVE**

Dissertação para obtenção do Título de
Mestre em Diagnóstico Genético e
Molecular.

ADRIANA ROLOFF

Orientadora: Profa. Dra. Andrea Regner

Canoas

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

AGRADEÇO

A DEUS, pelo dom da sabedoria e da vida.

Aos meus pais, filha e marido pelo carinho, companheirismo e paciência.

A Profa. Dra. Andrea Regner, por aceitar ser minha orientadora, pela paciência, conhecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	8
1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 OBJETIVOS	9
1.1.1 Geral	9
1.1.2 Específicos	9
2 TRAUMATISMO CRANIO-ENCEFÁLICO.....	10
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	12
2.2 FISIOPATOLOGIA	14
2.2.1 Lesão encefálica primária e secundária.....	16
2.3 DIAGNÓSTICO	20
2.4 TRATAMENTO.....	21
2.5 PROGNÓSTICO	23
2.6 PREVENÇÃO.....	25
3 BIOMARCADORES NO TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO.....	28
4 LEPTINA.....	36
4.1 ASPECTOS GERAIS	36
3.2 FISILOGIA.....	40
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	46
5.1 DELINEAMENTO	46

	4
5.2 ASPECTOS ÉTICOS	46
5.3 CAMPO DA PESQUISA	46
5.4 AMOSTRA.....	47
5.5 MATERIAL UTILIZADO.....	47
5.5.1 Determinação da concentração sérica da Leptina por técnica imunocolorimétrica.....	47
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA E APRESENTAÇÃO DE DADOS.....	48
6 RESULTADOS.....	49
6.1 DISCUSSÃO.....	55
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
REFERÊNCIAS.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

- APR – Análise Preliminar de Risco
- AVC – Acidente Vascular Cerebral
- BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor
- CRH – Hormônio Liberador da Corticotrofina
- DNA – Ácido Desoxirribonucleico
- ECG – Escala de Coma de Glasgow
- EKG – Eletroencefalografia
- GH – Hormônio do Crescimento
- HHA – Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
- HIC – Hipertensão Intracraniana
- HSP – Heat Shock Protein
- LCR – Líquido Cefalorraquidiano
- mRNA – Ácido Ribonucléico Mensageiro
- NHA – Núcleo Hipotalâmico Anterior
- NPY – Neuropeptídeo Y
- NSE – Enolase Neuronal Específica
- PAM – Pressão Arterial Média

PIC – Pressão Intracraniana

PPC – Pressão de Perfusão Cerebral

SNC – Sistema Nervoso Central

TAX – Tomografia Axial Computadorizada

TCE – Traumatismo Crânio-Encefálico

vWF – von Willebrand Factor

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

RESUMO

O trauma representa a principal causa de mortalidade em pessoas de 1 a 44 anos e o traumatismo crânio-encefálico (TCE) é o principal determinante de mortalidade e incapacidade decorrente do trauma. O TCE grave apresenta mortalidade entre 30 e 80%, contudo, a predição prognóstica persiste um desafio na prática médica em vista do valor preditivo variável da avaliação clínica na identificação de pacientes com maior risco de deterioração por progressão do dano neural secundário. Assim, é crescente o interesse na investigação de potenciais biomarcadores, que reflitam a gravidade do dano cerebral, e se correlacionem com mortalidade e prognóstico funcional nas vítimas de TCE grave. Alterações neuroendócrinas são freqüentes em vítimas de TCE grave. Neste cenário, evidências recentes indicam que a leptina modula respostas fisiológicas no sistema nervoso central e poderia ter ação neuroprotetora. Desta forma, a presente coorte prospectiva teve como objetivo investigar os níveis séricos de leptina em 30 homens vítimas de TCE grave (GCS 3-8). Amostras de sangue venoso foram obtidas na admissão das vítimas de TCE grave na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) dos hospitais envolvidos no estudo. O grupo controle foi constituído de indivíduos vítimas de politrauma sem TCE. O grupo de vítimas de TCE grave apresentou idade mediana de 45 anos e escore médio na GCS de 5,3 na admissão na UTI. A mortalidade do grupo de vítimas de TCE grave estudada foi de 65%. Os níveis séricos de leptina foram determinados em todos os indivíduos investigados. O tempo médio entre o evento traumático e a coleta da primeira amostra de sangue foi de $6,7 \pm 5,9$ horas. No grupo de politrauma sem TCE, a concentração média de leptina sérica foi de $173,2 \pm 83,0$ picog/mL, enquanto que, no grupo de vítimas de TCE grave, a concentração média de leptina foi de $435,3 \pm 50,3$ picog/mL (média \pm E.P). Considerando-se os níveis séricos de leptina foi observada diferença significativa entre o grupo controle e o grupo com TCE grave. Todavia, não houve correlação, nas vítimas de TCE, entre os níveis séricos de leptina e o desfecho fatal ou o tipo de TCE (TCE isolado/TCE associado à politrauma). Dessa forma, os níveis séricos de leptina não apresentaram valor preditivo de desfecho precoce no TCE grave.

Palavras-Chave: Traumatismo crânio-encefálico, leptina, biomarcadores, prognóstico.

ABSTRACT

Trauma is the leading cause of death among individuals between 1 and 44 years-old and traumatic brain injury (TBI) is the major determinant of death and incapacity due to trauma. Severe TBI presents mortality rates between 30 and 80%; however, the prediction of prognosis remains a major challenge in clinical practice since clinical evaluation presents limitations to identify patients with greater risk of deterioration due to progression of secondary neural damage. Therefore, there is increasing interest in the investigation of potential biomarkers that indicate the extent of neural damage and correlate with mortality and functional prognosis in severe TBI victims. Neuroendocrine alterations are frequent following severe TBI. In this scenario, recent evidence suggests that leptin modulates physiological responses in central nervous system and may have a neuroprotective effect. Hence, the present prospective cohort aims at investigating the serum levels of leptin in 30 men victims of severe TBI (GCS 3-8). Samples of peripheral venous blood were obtained in intensive care unit (ICU) admission. Control group consisted of 8 men victims of multitrauma without TBI. The group of severe TBI presented median age of 45 years and mean GCS score of 5.3 following ICU admission. The mortality rate of the severe TBI group investigated was 65%. The serum levels of leptin were determined in all individuals investigated and the mean time between the traumatic event and blood sampling was 6.7 hours. In the group of multitrauma without TBI, the mean concentration of leptin was 173.2 ± 83.0 picog/mL, whereas in the group of severe TBI, the mean leptin concentration was 435.3 ± 50.3 picog/mL (mean \pm S.E.M). Considering serum leptin levels, a significant difference was observed between the control group and severe TBI victims. Nevertheless, there was no correlation between serum leptin levels and fatal outcome or type of TBI (isolated or associated with multitrauma). Thus, serum levels of leptin did not present predictive value for short-term outcome following severe TBI.

Keywords: Traumatic brain injury, leptin, biomarkers, prognosis.

1 INTRODUÇÃO

Considerando-se que o trauma representa a principal causa de morte entre pessoas de 1 a 44 anos e que o TCE é principal fator determinante de mortalidade decorrente do trauma, sendo também o principal responsável por incapacidade no adulto jovem, justifica-se o desenvolvimento do presente estudo visando ampliar os conhecimentos sobre a leptina como biomarcador prognóstico no TCE grave isolado.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Geral

Investigar os níveis séricos de leptina em pacientes vítimas de traumatismo crânio-encefálico grave.

1.1.2 Específicos

- Associar os níveis séricos de leptina com o desfecho primário (alta da UTI ou óbito) no TCE grave.
- Associar os níveis séricos de leptina com o tipo de TCE grave (isolado ou associado a lesões extracranianas).

2 TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO

O traumatismo crânio-encefálico (TCE) acompanha a humanidade desde seus primórdios. A incidência do trauma aumenta conforme ocorre o desenvolvimento tecnológico e a modernização. O trauma constitui a principal causa de morte entre pessoas de 1 a 44 anos (OLIVEIRA et al., 2008). O TCE é a maior causa de morbidade e mortalidade decorrentes do trauma. Há maior incidência de TCE em homens do que em mulheres. Mais de 50% dos pacientes com TCE está em idade produtiva, acarretando perda de produtividade e gastos de previdência social. As consequências pessoais, sociais, psicológicas e financeiras do trauma são devastadoras, alterando todo o planejamento de vida e cotidiano de uma família. O TCE pode ser provocado por acidentes com veículos automotores, atropelamentos, quedas ou agressões (por arma branca ou arma de fogo). O TCE é um problema de saúde pública da maior importância, necessitando investigação em áreas de prevenção, cuidados emergenciais e reabilitação (NIH, 1999; CDC, 1994; ZINK, 2001).

O traumatismo crânio-encefálico é conceituado como um golpe ou lesão por aceleração e desaceleração da cabeça que pode levar a disfunção do cérebro (CDC, 2004). Para Dawodu (2003) é um dano não degenerativo e não congênito do cérebro decorrente de uma força externa, que pode deixar déficits cognitivos, físicos e psicossociais permanentes ou temporários, associado à diminuição do estado de consciência. Definem Smith e Winkler (1994), que o traumatismo crânio-encefálico (TCE) é uma agressão ao cérebro, não de natureza degenerativa ou congênita, ocasionada por uma força física externa, podendo

produzir um estado diminuído ou alterado de consciência, cujo efeito é o comprometimento das habilidades cognitivas ou do funcionamento físico. Pode também resultar no distúrbio do funcionamento comportamental ou emocional. Este pode ser temporário ou permanente e provocar comprometimento funcional parcial ou total, ou mau ajustamento psicológico.

Dentre as vítimas de TCE que chegam vivas ao hospital, 10% têm TCE classificado como grave, 10% como moderado e 80% como leve (NARAYAN, 2001). A Escala de Coma de Glasgow (ECG) avalia o nível de consciência do paciente, permitindo que a sua aplicação avalie a gravidade da lesão, e o monitoramento da recuperação dos pacientes. Ela tem sido usada para avaliar o desfecho do 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 ECG, devido ao atendimento pré-hospitalar mais agressivo, envolvendo sedação precoce e intubação (BALESTRERI et al., 2004).

Grande parte dos estudos de prognóstico em TCE é focada em mortalidade, porém observa-se um aumento em estudos que objetivam definir fatores prognósticos e níveis de dependência funcionais pós TCE (TOSCHLOG et al., 2003). A intervenção rápida em alterações hemodinâmicas decorrentes do trauma, associada à detecção de lesões que produzem efeito de massa no TCE, representa grande diferencial no prognóstico dos pacientes. A hipóxia é uma injúria secundária que aumenta a morbidade e mortalidade, principalmente nos pacientes vítimas de TCE grave. (GHAJAR, 2000; MARSHALL, 2000). A hipotensão, devido à hipovolemia, requer avaliação adequada com cristalóides para aumentar a pressão arterial média e restaurar o nível da perfusão cerebral. Os objetivos fundamentais na avaliação das vítimas de TCE são: a identificação e encaminhamento das lesões neurocirúrgicas, que requerem intervenção e a compreensão e manuseio terapêutico da hipertensão intracraniana, do fluxo sanguíneo cerebral, e da pressão de perfusão cerebral. Pode-se dizer que o dano neural se divide em dois momentos, ele pode ocorrer imediatamente no momento

do impacto (dano primário) ou posteriormente, por inúmeras intercorrências (dano secundário) (GHAJAR, 2000; MARSHALL, 2000).

O dano secundário, que ocorre posteriormente ao impacto, é a principal causa de morte intra-hospitalar decorrente de TCE, ele é causado principalmente por edema cerebral, aumento na pressão intracraniana e subsequente diminuição na perfusão cerebral, levando à isquemia. 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 20mmHg mostrou-se correlacionar fortemente com aumento de morbidade e mortalidade em pacientes com TCE grave (GHAJAR, 2000; MARSHALL, 2000).

Recentemente, biomarcadores têm sido investigados como potenciais marcadores prognósticos no cenário do TCE grave. Após a lesão do tecido cerebral, proteínas específicas das células neurais ou gliais seriam liberadas e detectadas na corrente sanguínea, possivelmente através da passagem por uma barreira hematoencefálica lesada (VOS et al., 2004) a partir desta constatação estudos foram desenvolvidos, considerando-se a pertinência deste tema no desenvolvimento do presente estudo.

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Segundo Oliveira et al. (2005) o TCE constitui a principal causa de óbitos e sequelas em pacientes politraumatizados. Entre as principais causas estão: acidentes automobilísticos (50%), quedas (21%), assaltos e agressões (12%), esportes e recreação (10%). No Brasil, anualmente meio milhão de pessoas requerem hospitalização devido a traumatismos cranianos, destas, 75 a 100 mil pessoas morrem no decorrer de horas enquanto outras 70 a 90 mil desenvolvem perda irreversível de alguma função neurológica. Segundo Binder et al. (2005) o CDC (Center of Disease Control and Prevention) registra 50.000 mortes por ano secundária ao TCE e, no mínimo, 5,3 milhões de pessoas com sequelas destes traumas entre os americanos.

Descrevem Bruns Júnior e Hauser (2005) que nos países desenvolvidos, a incidência de TCE é de 200 casos para cada 100.00 habitantes por ano, e que a

incidência de TCE grave corresponde a aproximadamente 10% destes. Salientam os autores que estas incidências referem-se somente às internações hospitalares não considerando os indivíduos sem atendimento médico, os que são atendidos em emergência e aqueles que foram a óbito no local do acidente. Este estudo ainda refere que aproximadamente 50% dos casos de óbito por TCE ocorreram no local do trauma, durante o transporte para atendimento ou durante o atendimento de emergência, antes da internação hospitalar. Similarmente um estudo desenvolvido por Steudel et al. (2005) na Alemanha, evidenciou 68,4% de óbitos de indivíduos com TCE antes da admissão hospitalar.

Estudo de Feitoza et al. (2004) refere que os traumatismos crânio-encefálico (TCE) são frequentes no Brasil, em sua maioria, causados pelos acidentes de trânsito, mergulhos em águas rasas, agressões, quedas e projéteis de armas de fogo. Geralmente, a gravidade das lesões esta relacionada com a intensidade do trauma, pois mesmos leves podem produzir lesões graves. Aproximadamente 100.000 brasileiros, morrem vitimados por trauma a cada ano, e cerca de um milhão e quinhentos mil são feridos em acidentes.

Estudo desenvolvido por Koizume et al. (2000) relatou que devido a problemas metodológicos, os estudos epidemiológicos sobre TCE são escassos, sendo essa dificuldade encontrada inclusive nos países mais desenvolvidos. No ano de 1993 no Estado de São Paulo, foram constatados 57 mil óbitos decorrentes de TCE. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em um período de 8 meses (outubro/95 a maio/96), foram atendidas 6.125 vítimas de TCE: 1.054 necessitaram de hospitalização, 320 de intervenções neurocirúrgicas e 89 faleceram. Entre as principais causa de TCE são citados os acidentes automobilísticos, atropelamentos, os acidentes ciclísticos e motociclísticos, as agressões físicas, as quedas, as lesões por arma de fogo, entre outras menos frequentes.

O estudo de Carvalho et al. (2007) sobre TCE grave em crianças e adolescentes, refere que o trauma é uma das principais causas de morte e de sequelas em crianças e adolescentes no mundo. No Brasil, é a principal causa de morte em crianças acima de cinco anos de idade e responsável por mais de 50%

dos óbitos na adolescência. O TCE esta presente na maioria das crianças vítimas de trauma sendo responsável por mais de 75% das mortes na infância.

Alguns estudos revelam que existem grupos de risco para TCE. O estudo de Bruns Júnior e Hauser (2003) refere-se aos homens e indivíduos vivendo em regiões de baixo nível socioeconômico. O estudo de Dawodu (2003) demonstra que tem maior risco os indivíduos solteiros, os de minoria étnica, os com história de abuso de substâncias entorpecentes e com história prévia de TCE. Além destes grupos, estudos desenvolvidos por Tieves et al. (2005) e também Zigun et al. (2005), incluem nesse grupo de risco pessoas com a idade avançada.

O estudo de Oliveira et al. (2008) salienta que o trauma representa a principal causa de morte em pessoas de 1 a 44 anos. Dentro deste grupo o TCE, é a principal determinante de morbidade, incapacidade e mortalidade. O TCE grave está associado a uma taxa de mortalidade de 30 a 70%, sendo a recuperação dos sobreviventes caracterizada por sequelas neurológicas graves e por uma qualidade de vida muito prejudicada.

2.2 FISIOPATOLOGIA

O TCE pode ser classificado quanto ao mecanismo, gravidade ou morfologia, com base na escala de coma de Glasgow (Tabela 1). Esta escala foi desenvolvida em Glasgow, na década de 70 (TEASDALE e JENNET, 1974) tem sido mundialmente utilizada em trauma, trauma crânioencefálico (TCE) e em pacientes críticos com disfunção do sistema nervoso central, choque ou outros fatores que deprimem o nível de consciência e é reconhecida como um instrumento valioso na avaliação do estado neurológico desses pacientes (KOIZUME e ARAÚJO, 2005).

Parâmetros	Resposta Observada	Pontuação
Abertura Ocular	Espontânea	4
	Com estímulo verbal	3
	Com estímulo doloroso	2
	Nenhuma	1
Melhor Resposta Verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Palavras impróprias	3
	Sons incompreensíveis	2
	Nenhuma	1
Melhor Resposta Motora	Obedece aos comandos	6
	Localiza e retira o estímulo	5
	Localiza o estímulo	4
	Responde em flexão	3
	Responde em extensão	2
	Nenhuma	1

Figura 1: escala de coma de Glasgow.

Fonte: Koizume e Araújo, 2005, p. 142.

Assim, quanto ao mecanismo, a lesão pode ser fechada (contusa) ou penetrante. As lesões fechadas, mais comuns na infância, são causadas por quedas, atropelamentos, acidentes automobilísticos e agressões (ALLEN et al., 1996; GUERRA et al., 1999; ACS, 1997).

No que tange a morfologia: divide-se em lesões extracranianas, fraturas do crânio e lesões intracranianas; 1) lesões extracranianas: lacerações de couro cabeludo que podem ser fonte importante de sangramento e hematomas subgaleais; 2) fraturas de crânio: lineares, cominutivas, com afundamento, geralmente associadas com lesão de duramater e do parenquima cerebral ou diastáticas. A ocorrência de fraturas aumenta significativamente o risco de lesões intracranianas; 3) lesões intracranianas: podem ser focais (hematomas extradural, subdural ou intra-parenquimatoso) ou difusas (concussão, lesão axonal difusa ou edema e ingurgitamento cerebral). As lesões difusas são as mais comuns em crianças com TCE, principalmente pela desproporção entre a cabeça e o tronco, que propicia a movimentação pendular, pela imaturidade encefálica com grande conteúdo de água e com mielinização incompleta e pela expressiva susceptibilidade as lesões secundárias (ALLEN et al., 1996; ACS, 1997; GUERRA et al., 1999).

2.2.1 Lesão encefálica primária e secundária

Conforme Nitrini e Bacheschi (1993) a lesão encefálica primária é decorrente da ação da força agressora, ou seja, relacionada ao mecanismo do trauma. Na descrição de Andrade et al. (2009), as lesões primárias são aquelas que ocorrem no momento do trauma. A lesão primária, nos pacientes com ferimento por projétil de arma de fogo ou arma branca que penetram o crânio ocorre em virtude do trauma direto do parênquima encefálico.

No TCE, dois tipos de fenômenos biomecânicos podem ocorrer (NITRINI e BACHESCHI, 1993):

- a. impacto: certa quantidade de energia é aplicada sobre uma área relativamente pequena, sendo dependente da intensidade e do local do impacto;
- b. inerciais: o cérebro sofre em condições de mudança abrupta de movimento: aceleração ou desaceleração por absorver esta energia cinética.

De acordo com Nitrini e Bacheschi (1993) e Greenberg (1996) as principais lesões primárias são:

- a. fraturas;
- b. contusões e lacerações da substância cinzenta: lesões corticais atingindo cristas das circunvoluções. Pode-se observar extravasamento de sangue em forma de hemorragia subpial. Mecanismos geralmente associados são a aceleração e desaceleração rotatórias (base do lobo frontal e pólo temporal anterior), compressão direta, lesões por contragolpe localizadas no pólo oposto ao impacto. Achados mais específicos são a hemorragia e a necrose (sangue extravasado comprime células próximas causando isquemia focal). Resultado é lesão anóxica das células neuronais e gliais, tumefação e fragmentação dos axônios com desmielinização das fibras;

c. lesão axonal difusa: é secundária ao cisalhamento das fibras mielínicas com degeneração walleriana da bainha de mielina das fibras seccionadas. Esta lesão ocorre quando uma força de impacto com um componente de aceleração rotatória atinge os feixes de fibras perpendicularmente, fazendo que ocorra um cisalhamento. Pequenas lesões petequiais são frequentes no corpo caloso e nos pedúnculos cerebelares superiores e, mais tarde, surge dilatação ventricular por retração da substância branca, em virtude do processo de degeneração. É característico de lesão de parênquima cerebral sendo que o coma dura mais de 6 horas.

Descrevem Andrade et al. (2009) que nos traumatismos fechados, cuja característica é a não ocorrência de contato com o conteúdo intracraniano, as lesões primárias podem resultar da movimentação cerebral associada à energia cinética do acidente. Assim, nas lesões decorrentes de forças de aceleração e desaceleração não é necessário o impacto do crânio contra estruturas externas. Considerando-se que o encéfalo e a caixa craniana possuem densidades diferentes, quando submetidos às mesmas forças inerciais, respondem de forma desigual. Esse descompasso de movimentos pode provocar a ruptura de veias cerebrais que desembocam nos seios durais, bem como impacto e laceração do parênquima contra as estruturas rígidas do crânio. Em associação a esse mecanismo, como a região central do encéfalo é relativamente fixa devido à presença do tronco encefálico, as regiões periféricas do cérebro e cerebelo tendem a apresentar maior amplitude de movimento. Essa diferença de amplitude dos movimentos entre a região central e a periférica do encéfalo ocasiona o estiramento de axônios e de vasos sanguíneos cerebrais, o que pode resultar desde uma disfunção temporária até ruptura dessas estruturas.

Quanto às lesões secundárias, descrevem Nitri e Bacheschi (1993) que as causas destas lesões podem surgir no momento do traumatismo ou após certo período de tempo. Do ponto de vista clínico manifestam-se tardiamente. No âmbito terapêutico, sobre as lesões primárias não se pode agir, todavia nas

secundárias, em muitos casos pode-se atuar interrompendo o processo fisiopatológico de seu desenvolvimento, evitando o agravamento da lesão.

Segundo Andrade et al. (2009), as lesões secundárias são decorrentes de agressões que se iniciam após o momento do acidente, resultantes da interação de fatores intra e extracerebrais, que se associam para inviabilizar a sobrevivência de células encefálicas poupadas pelo trauma inicial. Assim, no local do acidente, intercorrências clínicas como: hipotensão arterial, hipoglicemia, hipercarbia, hipóxia respiratória, hipóxia anêmica e distúrbios eletrolíticos são os fatores que primordialmente contribuem para lesão secundária.

Segundo Nitrini e Bacheschi (1993), as principais lesões secundárias são:

a. Hematomas intracranianos classificam-se em:

- I. extradurais: coleção sangüínea entre o crânio e a dura-máter por laceração de um vaso meníngeo, de um seio venoso ou de sangramento diplóico. Localiza-se frequentemente na região temporal. Quadro clínico: início assintomático e posteriormente hemiparesia contralateral, sinais de Hipertensão Intracraniana (HIC). O paciente passa por um intervalo lúcido, ou seja, fica inconsciente e de repente ele volta a ter certa consciência. Tratamento é cirúrgico;
 - II. subdurais: caracteriza por uma coleção sanguínea entre a duramáter e o cérebro. A causa mais comum é a ruptura traumática de veias cortico-meníngeas que vão do córtex aos seios durais. Frequentemente em regiões temporais e frontais. Tratamento é cirúrgico e prognóstico menos animador que o anterior;
 - III. intraparenquimatosos: coleção compacta de sangue alojada dentro do parênquima cerebral. A localização preferencial é no lobo temporal e, em seguida, no lobo frontal. É uma lesão mais séria e tem um volume de sangue acima de 5ml. Geralmente este paciente vai evoluir para o coma.
- b. hipertensão intracraniana (HIC): é uma das complicações mais frequentes do TCE e a principal causa de óbito nos momentos

iniciais da evolução. A pressão intracraniana tende a se elevar acima de 15mmHg. Mecanismos mais frequentes no desenvolvimento da HIC:

- I. aumento da massa cerebral por edema cerebral ou exsudatos inflamatórios: considera-se edema o aumento do volume do parênquima cerebral devido a aumento de seu conteúdo em água;
 - II. aumento do volume e da pressão do LCR (líquido cefalorraquidiano): por hidrocefalia obstrutiva ou cistos aracnóides traumáticos;
 - III. aumento do volume de sangue intracraniano: por hiperemia ou congestão da microcirculação ou hematomas e hemorragias intracranianas. Hiperemia é a congestão da microcirculação por vasoplegia, aumentando o volume de massa cerebral por acúmulo de sangue no leito vascular vasoplégico. Segundo Nitrini e Bacheschi (1993) as consequências mecânicas da hipertensão intracraniana são: desvio encefálico supratentorial podendo ser identificado por suas etapas finais que são a hérnia do cíngulo, hérnia transtentorial e hérnia do uncus do hipocampo. Os deslocamentos ou herniações supratentoriais podem causar complicações vasculares, obstrutivas. As que se localizam debaixo da foice comprimem a artéria cerebral anterior. Tanto a hérnia transtentorial como a hérnia uncal comprimem a artéria cerebral posterior, produzindo infarto e edema na área occipital. A mais importante é a herniação que bloqueia o aqueduto e assim o fluxo liquórico;
- c. lesão cerebral isquêmica: em regiões pericontusionais, na oclusão das artérias posteriores por herniação transtentorial em pacientes com hipotensão sistêmica.

2.3 DIAGNÓSTICO

Segundo Oliveira et al. (2005), as informações sobre o evento traumático devem ser coletadas de observadores. Deve-se procurar saber sobre a causa do traumatismo, a intensidade do impacto, a presença de sintomas neurológicos, convulsões, diminuição de força, alteração da linguagem, e, sobretudo, deve-se documentar qualquer relato de perda de consciência.

Neste contexto, cabe verificar: tipo de traumatismo, tempo decorrido entre o acidente e o exame; informações sobre consequências imediatas como perda da consciência, vômitos, crises convulsivas e sobre antecedentes que possam estar relacionados ao acidente, como desmaios, passado comicial, vertigens, dentre outros (NITRINI e BACHECHI, 1993). Importante investigar o estado de consciência, reação pupilar, movimentos dos olhos, reflexos oculares, respostas motoras, e padrões respiratórios (OLIVEIRA et al., 2005).

Descreve Peclat (2004) que o diagnóstico de uma lesão craniana traumática geralmente é feito no primeiro contato com o paciente na sala de emergência. Assim, é realizado um exame neurológico enfatizando o estado de consciência, reação pupilar, movimento dos olhos, reflexos oculares, respostas motoras, e padrões respiratórios. Procedimentos diagnósticos, adicionais podem ser: tomografia axial computadorizada (TAC), imagem por radioisótopos, exame por raios-X, angiografia cerebral, encefalografia por ultra-som, eletroencefalografia (EEG), potenciais cerebrais evocados, e análise do líquido cefalorraquidiano (LCR). Inicia-se a monitoração contínua das funções fisiológicas, como pressão intracraniana (PIC), frequências ventilatória e de pulso, gases sanguíneos arteriais, concentrações de eletrólitos séricos e sua osmolaridade, e fluxo sanguíneo cerebral.

A ECG (Escala de Coma de Glasgow) é utilizada também como parâmetro evolutivo e como índice prognóstico, devendo ser interpretada com cautela em pacientes com hipoxia, hipotensão arterial ou após o uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares, álcool ou outros fármacos (ALLEN et al., 1996; GUERRA et al., 1999; ACS, 1997).

Salientam Oliveira et al. (2008) que a Escala de Glasgow 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 subsequentemente introduzidas, objetivando uma determinação mais acurada do prognóstico. A Escala de Coma de Glasgow (ECG) é genericamente utilizada na graduação do trauma. Essa avalia e pontua a abertura ocular, a melhor resposta verbal e a melhor resposta motora; variando entre 3 e 15 pontos. Possuem traumatismo leve os pacientes com pontos entre 13 e 15, moderado, os de 8 a 12 pontos; e, grave os de pontos menor que 8.

Frequentemente, torna-se difícil a determinação do escore da Escala de Glasgow na sala de emergência devido à intubação ou sedação, no percurso de atendimento pré-hospitalar. Também é referido, embora existam controvérsias, que o uso de álcool, sedativos e bloqueadores neuromusculares ou outros fármacos pode interferir na pontuação desta escala.

2.4 TRATAMENTO

A abordagem do paciente com TCE é realizada em 3 fases (NITRINI e BACHESCHI, 1993; OLIVEIRA et al., 2005).

1. Atendimento correto no local do acidente e remoção adequada ao hospital;
2. atendimento inicial na sala de emergência para avaliação diagnóstica e terapêutica com a finalidade de reanimação e estabilização da função ventilatória e de estabilização hemodinâmica do paciente;
3. tratamento clínico e/ou cirúrgico com medidas de suporte básico (suporte respiratório, hemodinâmico, hidroeletrólítico, nutricional) e específico. O suporte respiratório é importante, pois estes pacientes perdem os reflexos faríngeo, laríngeo e traqueal levando a obstrução mecânica da vias aéreas diminuindo o volume corrente, hipóxia e hipercapnia. Principais alterações respiratórias são alteração do ritmo

respiratório, edema pulmonar neurogênico, pneumonia aspirativa. Finalidade do suporte respiratório é evitar hipoxemia mantendo pO₂ entre 60 a 100mmHg e evitar a retenção de CO₂ que leva a vasodilatação e conseqüente aumento do volume sanguíneo intracerebral e elevação da pressão intracraniana.

No âmbito do suporte específico estão:

- a. controle de pressão intracraniana (PIC): decúbito elevado de 30° e cabeça em posição neutra (facilita a drenagem venosa e com isso diminui a PIC; a cabeça na posição neutra não comprime as jugulares), hiperventilação e pressão intracraniana (a hiperventilação causa redução aguda da pCO₂. A hipocapnia causa diminuição do fluxo sanguíneo cerebral no tecido normal e a alcalose ajuda a reverter a acidose tecidual nas regiões perilesionais), drogas (diuréticos, corticoesteróides);
- b. manutenção da pressão de perfusão cerebral, PPC (pressão de perfusão cerebral)=PAM (pressão arterial média)-PIC(pressão intracraniana). Em todo paciente com TCE que apresenta HIC deve-se manter a pressão arterial média moderadamente elevada, pois se a pressão de perfusão cerebral for menor que 60mmHg ocorre perda do mecanismo da auto-regulação cerebral e o leito vascular fica totalmente passivo em relação às variações pressóricas;
- c. tratamento das fístulas liquóricas e infecções do SNC: osteomielites do crânio, abscessos intracerebrais, meningites e tromboflebitas dos seios durais são as infecções mais comuns.

O tratamento clínico em seguida a uma lesão craniana traumática fundamenta-se em imediatas medidas de salvamento da vida do paciente, e minuciosa observação, em busca de complicações secundárias que podem ameaçar a vida. Esteróides ou diuréticos osmóticos podem ser usados em auxílio

à redução do edema cerebral e da pressão intracraniana. Mediante a estabilização do paciente, o tratamento médico focaliza-se na contínua avaliação neurológica, prognóstico, procedimentos ortopédicos e complicações secundárias (como infecções e convulsões). Pode ser solicitada a intervenção de fisioterapia, para que seja impedida a deterioração (PECLAT, 2004).

Referem Porto et al. (2007) que os pacientes vitimados de trauma que internam em Unidade de Tratamento Intensivo são sobreviventes de uma doença multissistêmica que acomete indivíduos previamente hígidos. Assim, a maior parte dos casos de morte ocorre no local do evento, quanto aos indivíduos que sobreviveram a este fato inicial, o óbito ocorre, em alguns casos, sobretudo, após a sua internação na UTI. Nos casos de internação, a principal indicação é a necessidade de cuidados intensivos ao paciente portador de TCE, seguida da necessidade de suporte hemodinâmico e/ou respiratório, uma vez que a maior causa de morbidade e mortalidade, dentre os vários tipos de trauma em todo o mundo, é o que afeta o crânio.

Segundo Oliveira et al. (2008) a recuperação após TCE depende da gravidade do dano inicial (lesão primária) e da presença de danos secundários. Neste contexto, o desenvolvimento de HIC é uma causa importante de lesão secundária, podendo ser ocasionada por hematoma intracraniano ou edema cerebral. O foco tradicional do manejo dos pacientes com TCE tem sido limitar os danos secundários pela manipulação da pressão intracraniana e da pressão de perfusão cerebral, como também evitar fatores agravantes, como hipoxemia e hipotensão, visando melhorar o prognóstico destes pacientes.

2.5 PROGNÓSTICO

Segundo Oliveira et al. (2008) a escala funcional de Glasgow (GOS – Glasgow Outcome Scale) é a escala mais utilizada para avaliação do prognóstico funcional após o TCE. Ela divide-se em cinco categorias de morte até bom prognóstico funcional, e comumente é determinada 3, 6, e 12 meses após o trauma. No entanto, ela apresenta importantes deficiências e a avaliação precoce

do dano cerebral pode ser muito difícil durante a permanência do Paciente em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI).

Alguns fatores relacionados com pior prognóstico em vítimas de TCE são descritos por diversos autores, dentre eles tem-se: pontuação ≤ 8 na escala de coma de Glasgow na admissão hospitalar; faixa etária da vítima acima da sexta década de vida; achados tomográficos evidenciando lesão axonal difusa ou inchaço cerebral; pupilas com reflexo fotomotor abolido; hipotensão verificada na admissão hospitalar; febre; pacientes do sexo masculino (STOKES, 2000; MELO et al., 2005).

Descreve Schroder (2005) que um determinante fundamental do prognóstico imediato e de longo prazo de pacientes com TCE, é a capacidade de diagnóstico e intervenções eficazes sobre condições clínicas e neurocirúrgicas capazes de contribuir para o surgimento de lesões secundárias. Incluem-se como variáveis importantes neste contexto: a idade do paciente, aumento de pressão intracraniana (PIC), processo inflamatório sistêmico resultante do TCE ou politrauma (comumente associado) ou infecções, distúrbios hidro-eletrolíticos, arritmias cardíacas, hipóxia, anemia, choque, insuficiência renal entre outros.

Dentre os achados do estudo de Porto et al. (2007) é descrito que a presença de hematoma intracraniano aumentou significativamente o risco de morte nos pacientes com TCE. Também os níveis séricos de leucócitos comparados no início, meio e final da hospitalização, foram de fundamental importância na identificação de variáveis preditoras de mortalidade. Referem os autores que a infecção é a complicação mais frequente em pacientes graves internados na unidade de terapia intensiva, podendo ser de origem comunitária ou nosocomial. Como causa secundária de mortalidade para TCE estão atribuídas às complicações respiratórias. Neste estudo as infecções encontradas nos indivíduos foram em sua maioria de origem respiratória, a qual foi a principal causa de morte quando relacionada ao TCE.

Marshall et al. (1991) desenvolveram uma classificação para os achados tomográficos no TCE. Conforme essa classificação, as alterações tomográficas são: edema (avaliado pela compressão ou ausência de cisternas), volume de lesões de alta ou mista densidade (cloreções hemáticas), desvio de linha média e

evacuação de lesão de massa. O valor preditivo de prognóstico da classificação de Marshal et al., foi, segundo Oliveira et al. (2008) confirmado em vários estudos.

2.6 PREVENÇÃO

O TCE é considerado um problema de saúde pública e razão para a atenção dos profissionais e pesquisadores da área da saúde. A morbi-mortalidade é grande, devendo-se observar neste contexto as sequelas incapacitantes permanentes. Assim, medidas de prevenção devem ser implantadas, sendo que muitas delas já demonstraram-se eficazes, como por exemplo o uso de capacete para motocicletas, o suporte para cabeça nos automóveis e o uso de equipamento de proteção individual no trabalho (WHO, 2005).

É preconizado pelo CDC o uso de capacete, cinto de segurança, o transporte adequado de crianças em automóveis (conforme idade e peso), não dirigir sob o efeito de álcool ou drogas e em casa, guardar armas de fogo descarregadas e trancadas, dentre outras medidas (CDC, 2004).

Conforme Ferreira Novo (2007) estudos tem evidenciado que, com a prevenção, que abrange educação, engenharia e rigor na aplicação das leis, é possível diminuir muito a incidência e a gravidade do trauma. Para melhorar o quadro atual que é bastante preocupante, é fundamental investir na prevenção. Na verdade, quase 50% das mortes por trauma são decorrentes de lesões incompatíveis com a vida (mortes inevitáveis), configurando-se a prevenção como única forma efetiva de diminuir essa mortalidade. Desse modo, cerca de metade das pessoas que morrem em decorrência de trauma não poderiam ser salvas, mesmo que o atendimento fosse absolutamente ideal e perfeito e executado no momento certo. As lesões são tão graves, que a única maneira de salvar a pessoa seria impedir que o trauma tivesse ocorrido ou, no mínimo, que, em ocorrendo, não fosse tão grave.

A prevenção pode ser primária, secundária e terciária. A prevenção primária refere-se às medidas que podem ser tomadas para impedir que o trauma ocorra. Exemplos de prevenção primária são: parar em um cruzamento em respeito ao sinal vermelho, respeitar a prioridade (direita, rotatória, via

preferencial), manter os veículos em boas condições, manter as estradas igualmente em boas condições, fazer a manutenção e promover o respeito à sinalização de trânsito, respeitar limites de velocidade, não parar nem abrir a porta em locais de risco, não dirigir após ingestão de bebidas alcoólicas ou de medicações que causem sono, não dirigir cansado, controlar a disponibilidade de armas de fogo, colocar rede ou grade nas janelas, proteger piscinas, não deixar crianças pequenas sem vigilância, entre outras (FERREIRA NOVO, 2007).

Considerando-se outra perspectiva, cabe considerar que algumas medidas dependem da pessoa envolvida (o que em epidemiologia seria chamado de hospedeiro, que seria quem sofreria os danos do trauma), outras do ambiente (o meio, como as estradas, por exemplo) e outras do agente (o vetor, o responsável por causar o trauma, como o carro ou a arma, no caso de ferimentos por arma de fogo). Existem evidências de que a prevenção primária funciona. É possível a prevenção primária e ela relaciona-se estreitamente com o comportamento dos indivíduos. A prevenção secundária refere-se às medidas que podem e devem ser tomadas para que, se ocorrer, o trauma seja menos grave (FERREIRA NOVO, 2007).

Exemplos de prevenção secundária são: uso de cinto de segurança, *air bag*, capacete e outros dispositivos de proteção para ciclistas e motociclistas, cadeirinhas apropriadas e transporte de crianças apenas no banco de trás, piso apropriado em playgrounds, entre outras medidas. Um exemplo claro de que a prevenção secundária é eficiente é constatado pela redução de mortes e de traumas cranianos graves em decorrência da utilização generalizada de capacete pelos motociclistas. Outro exemplo é a diminuição de traumas graves de face e de olhos depois da obrigatoriedade e do controle rigoroso do uso de cinto de segurança também na cidade. A prevenção terciária concretiza-se através redução das consequências do trauma. É o que se procura fazer com o tratamento e a reabilitação. O trauma já ocorreu e sua gravidade também já está determinada. O que é necessário neste contexto é minorar ao máximo as consequências do que aconteceu. Também neste caso muito há que fazer e está sendo feito tanto pelas autoridades quanto por todos os profissionais de saúde. No entanto, o ideal seria que a prevenção primária e secundária funcionasse

melhor, a fim de impedir a ocorrência de traumas graves ou, pelo menos, de diminuir sua incidência e gravidade. E isso é responsabilidade de todos e de cada um (FERREIRA NOVO, 2007).

3 BIOMARCADORES NO TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO

Segundo Oliveira et al. (2008), um dos problemas mais cruciais referente ao traumatismo crânio-encefálico grave, é a predição do prognóstico, porque o valor preditivo variável da avaliação clínica complica a identificação de pacientes com maior risco para desenvolvimento de lesões secundárias e desfecho fatal. Considerando-se estas questões, existe considerável interesse no desenvolvimento de biomarcadores que reflitam a gravidade do dano cerebral e que se correlacionem com mortalidade e prognóstico funcional em longo prazo.

Em similar sentido Pineda et al. (2004) referem que a identificação de marcadores bioquímicos da lesão do Sistema Nervoso Central (SNC) possui crucial importância no manejo do TCE e na redução da morbi-mortalidade. Tais marcadores devem possibilitar o fornecimento de informação específica sobre as alterações patológicas que estão ocorrendo no SNC, e permitir monitoramento da progressão do dano secundário. Deve ainda predizer a resposta do paciente ao tratamento e contribuir na determinação do prognóstico. Segundo Vos e Verbeek (2002) os biomarcadores também podem trazer benefício na detecção de encefalopatia, ou aumento de pressão intracraniana em doenças sistêmicas que acometem o SNC.

Descrevem Oliveira et al. (2008) que um bom biomarcador de lesão cerebral deve ser sensível e ter alta especificidade para tecido cerebral. Deve possibilitar medição em soro, porque líquido cefalorraquidiano nem sempre é disponível, e, no TCE grave, uma ruptura da integridade da barreira hematoencefálica ocorre. Deve ainda, ter valor clínico em pacientes com

politraumatismo associado. Descrevem os autores que diversas proteínas sintetizadas nas células da astróglia ou nos neurônios têm sido propostas como marcadores de dano celular do SNC, e que também estão sendo pesquisados marcadores relacionados aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos em lesão secundária.

Dentro os biomarcadores prognósticos no TCE grave Oliveira et al. (2008) descrevem os seguintes:

- a) marcadores teciduais: S100B, Enolase Neuronal Específica (NSE), Proteína glial fibrilar ácida, creatininaquinase BB, fator neurotrófico derivado do cérebro e proteína mielina básica;
- b) marcadores de excitotoxicidade e proteólise;
- c) marcadores de morte celular: marcadores de apoptose, ácido desoxirribonucléico plasmático;
- d) marcadores inflamatórios;
- e) marcadores de estresse oxidativo;
- f) marcadores de lesão vascular;
- g) proteínas de estresse celular, e;
- h) marcadores neuroendócrinos.

Enfatizam os mesmos autores que a pesquisa de biomarcadores com valor prognóstico no TCE grave, tem se demonstrado promissor no sentido de progresso no manejo do TCE. Neste contexto, alguns biomarcadores têm se salientado, como a S100B e a NSE, que já estão em fase de estudos clínicos. Todavia, as evidências têm demonstrado novos biomarcadores como promissores, e dentre eles os autores destacam o DNA plasmático, a HSP 70, o fator von Willebrand (vWF) e o BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor).

Salientam Pineda et al. (2004) que a maioria das pesquisas neste campo tem destacado a proteína S-100 e a enolase neuronal específica (NSE). Segundo Raabe e Seifert (2000) e também De Kruijk et al. (2002) ambas têm sido referidas como marcadores de dano celular do SNC humano. Porém, segundo Oliveira

(2006) não existem estudos suficientes comparando os níveis destes marcadores e sua relação como fatores prognósticos no desfecho do TCE.

A proteína S100 é sintetizada por astrócitos e células de Schwann no SNC, é uma calmodulina, proteína que promove a ligação de cálcio, sendo 95% do total sob a isoforma S-100 beta e 5% sob a isoforma S-100 alfa (DE KRUIJK et al., 2002). Em similar sentido descrevem Oliveira et al. (2008) que a S100 existe de várias formas, conforme sua estrutura de cadeias alfa e beta, sendo que a forma $\beta\beta$ que é chamada de S100B. Esclarecem De Kruijk et al. (2002) que após um trauma encefálico, os níveis séricos estão aumentados, tendo o seu pico dentro das 6 horas após o trauma. Conforme Oliveira et al. (2008, p. 412) “a S100B é altamente específica para tecido do sistema nervoso central, para células de melanoma maligno”, podendo, no entanto, ser encontrada em outros tecidos, como o adiposo.

De acordo com Mussack et al. (2002) se a S100B aparecer no soro pode indicar dano cerebral e aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica. Após 20 minutos ocorre o pico máximo de concentração, sendo ela metabolizada no rim e excretada na urina (meia-vida aproximada entre 30 e 113 minutos). Segundo Raabe et al. (2000) essa proteína não é afetada por hemólise e pode ser medida em sangue arterial ou venoso, mantendo-se estável por horas, sem necessidade de centrifugação e congelamento imediatos da amostra. Conforme estudo de Pelinka et al. (2003) níveis elevados de S100B após TCE também podem ser medidos no líquido.

Conforme o estudo de Ingebrindsen et al (2002) existe evidências experimentais de que a secreção de S100B pelos astrócitos possa ser um processo ativo. Estudos de Raabe et al. (2000), Regner et al. (2001) e Vos et al. (2004) mostram que a S100B, no TCE grave, está correlacionada com desfecho a curto prazo (morte ou sobrevivência), prognóstico funcional em 6 meses e com critérios de gravidade de TCE, como o escore de Marshall e o ISS (Injury Severity Score).

Estimados nas primeiras horas após TCE grave, os níveis séricos de S100B mostraram ser melhor preditores de prognóstico no longo prazo avaliado pela escala funcional de Glasgow do que pela escala de coma de Glasgow e a

escala tomográfica de Marshall (WOERTGEN et al., 2000; OLIVEIRA et al., 2008). Com base em Raabe et al. (2003) sabe-se que a S100B tem meia-vida de aproximadamente 2 horas, e que seus valores aumentados devido ao dano cerebral primário devem retornar aos níveis basais dentro de 12 a 24 horas. Com base nesta informação, salientam Pelinka et al. (2003) que, portanto, o acompanhamento diário da dosagem de S100B tem grande importância clínica, uma vez que níveis de S100B em elevação ou persistentemente altos sinalizam dano cerebral secundário.

Para Petzold et al. (2002) e Oliveira et al. (2008) a proteína S100B é um marcador sensível para prever precocemente o desenvolvimento de HIC. Estudo de Anderson et al. (2001) e também de Savola et al. (2004) demonstraram que níveis aumentados de S100B foram detectados em pacientes com politrauma sem TCE. Com base nestes achados Da Rocha et al. (2006) avaliaram o desempenho da S100B sérica como um marcador preditivo de desfecho fatal no TCE severo, tanto isolado quanto associado à politraumatismo, e a S100B confirmou-se como um biomarcador sensível de desfecho fatal tanto em pacientes com TCE isolado quanto em pacientes com TCE associado à politrauma.

Descrevem Pelinka et al. (2005) que a enolase neuronal específica (NSE), juntamente com a S100B, caracteriza-se como 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 estão presentes quase que exclusivamente no citoplasma dos neurônios (isoenzima γ - γ) e células neuroendócrinas (isoenzima α - γ).

A NSE possui massa molecular de 78kDa e sua meia-vida biológica é provavelmente superior a 20 horas (INGEBRIGTSEN e ROMMER, 2002). Segundo Pelinka et al. (2005) o único marcador que avalia diretamente dano funcional aos neurônios é a NSE que é liberada passivamente por destruição celular. O estudo de Herrmann et al. (2001) refere que as concentrações aumentadas da NSE, após o dano neural, podem ser mensuradas em sangue periférico ou líquido. Salientam Ingebrigtsen e Rommer (2002) que a especificidade da NSE é alta, no entanto, a variabilidade relacionada a sexo e idade é baixa. No

estudo de Pelinka et al. (2005) é referido que a hemólise é um dos principais problemas associados com seu uso como marcador de dano cerebral. Os eritrócitos possuem grande quantidade de NSE e assim, a hemólise pode causar um significativo aumento de NSE no sangue.

Correlacionando-se com a gravidade da lesão, concentrações séricas elevadas de NSE são encontradas no TCE (HERMANN et al., 2001). Nos casos de TCE grave, a NSE sérica tem correlação com desfecho clínico (VOS et al., 2004). Comumente, a NSE aumenta nas primeiras 12 horas após o trauma e então diminui nas próximas horas e dias. Podem ocorrer aumentos secundários em pacientes que evoluem com desfecho fatal. É controversa a presença de correlação da NSE com os níveis da escala de coma de Glasgow e achados tomográficos. Resultados conflitantes também evidenciaram-se nos estudos que relacionam a dosagem de NSE com a pressão intracraniana (PIC) e com desfecho funcional a longo prazo (INGEBRIGTSEN e ROMMER, 2002). A NSE pode ainda estar elevada em pacientes com politrauma sem TCE (documentado por TC) (PELINKA et al., 2005).

Pesquisas sobre a dosagem de ácido desoxirribonucléico (DNA) plasmático no soro ou plasma para diagnóstico clínico, estudo de prognóstico e monitoramento de uma variedade de condições tem sido desenvolvidas. Expressivos aumentos de DNA circulante têm sido detectados no plasma de pacientes traumatizados e evidenciando o DNA como um biomarcador promissor para estratificação de gravidade no trauma. Os estudos também evidenciaram correlação entre o aumento nas concentrações de DNA plasmático o grau de gravidade e o desenvolvimento de complicações pós-traumáticas (LO et al., 2000; LAM et al., 2003).

Ainda não está esclarecido o mecanismo pelo qual o DNA livre circulante aumenta após o trauma. As altas concentrações observadas muito precocemente após lesão sugerem que o DNA extracelular origine-se 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 (LO et al., 2000).

Em estudo realizado por Yurgel et al. (2007) foi avaliado o papel da dosagem de DNA plasmático como um marcador preditivo de desfecho fatal em vítimas de TCE grave. Os resultados demonstraram que concentrações significativamente elevadas de DNA plasmático após o trauma correlacionaram-se com mortalidade. Não foi encontrada correlação entre as concentrações de DNA e a presença de lesões extracranianas associadas.

Conforme Da Rocha et al. (2005) as proteínas de choque térmico (HSP - *heat shock protein*) são moléculas altamente conservadas que têm um papel crucial na translocação de proteínas, como também no “foldig” e “unfoldig” de complexos protéicos. Em função destas funções auxiliares, algumas HSPs têm sido denominadas de chaperones moleculares, por protegerem as células do dano por estresse ambiental. As HSP's são denominadas com base em seu peso molecular. A família Hsp70kDa regula processos celulares em condições normais ou de estresse. No cérebro, a Hsp70 pode ser induzida por uma variedade de estímulos patológicos, incluindo isquemia, excitotoxicidade e respostas inflamatórias.

Pittet et al. (2002) demonstraram que a Hsp72 (constituente da família Hsp70) pode ser identificada no soro de pacientes com trauma grave em até 30 minutos após o trauma e, que níveis elevados se associam com desfecho favorável após o trauma. Da Rocha et al. (2005) investigaram o papel da proteína Hsp70 como marcador preditivo de mortalidade no TCE grave em homens. Os achados demonstraram 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.

Cabe contextualizar ainda o fator von Willebrand (vWF – von Willebrand Factor), por ser um conhecido marcador de lesão endotelial, sendo que sua concentração aumenta em resposta a vários estímulos (YOKOTA et al., 2002). Descrevem Mendolicchio e Ruggeri (2005) que esse fator é uma proteína adesiva que gera a iniciação e progressão da formação do trombo no local de dano vascular, por interação com componentes da matriz extracelular e receptores de plaquetas. Referem Yokota et al. (2002) que estudos têm sido desenvolvidos objetivando estabelecer a correlação entre níveis plasmáticos de vWF com o

prognóstico no trauma. Os autores 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.

Um estudo foi desenvolvido por Becker et al. (1999) analisando a coagulação e fibrinólise em crianças pós-TCE, demonstrando aumento da hipercoagulabilidade nas primeiras 24 horas, com aumento significativo do vWF e fibrinogênio, com pico na segunda semana. Em um estudo mais recente, De Oliveira et al. (2007) investigaram 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 no curto prazo (morte ou sobrevivência). Os resultados evidenciaram 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.

Após um traumatismo crânio-encefálico podem acontecer complicações neuroendócrinas decorrentes de alterações do controle hormonal do organismo, que depende, principalmente, do controle encefálico. Podem ocorrer situações como diabetes insipidus (o principal sintoma é eliminar grandes quantidades de urina), alterações relacionadas com a regulação hipotalâmica (como por exemplo, hiperfagia) e transtornos menstruais. Outra alteração frequentemente observada é a osteogênese em locais indevidos como bacia, cotovelo e ombro (ossificação heterotópica). A incontinência urinária é, geralmente, secundária à desinibição, mas, por vezes, tem como causa uma bexiga hiperreflexa (que apresenta contrações anormais). Disfagia (dificuldade de deglutição), muitas vezes reversível, pode estar presente nos pacientes com envolvimento mais grave (REDE SARA, s/d).

Embora o TCE tenha alta incidência, são escassos os estudos abordando as complicações neuroendócrinas decorrentes do TCE grave. Tanto deficiência neurohipofisária, com diabetes insípido, como deficiências adenohipofisárias podem ocorrer, e o tempo decorrente entre o traumatismo e as manifestações neuroendócrinas pode ser muito variável, chegando a ocorrer décadas após o

evento. A possibilidade de tais complicações nunca deve ser negligenciada pelo profissional que atende o paciente, pois, muitas vezes, nem o paciente se recorda mais do evento traumático prévio e, cuidadosa anamnese pode recuperar esta importante informação. Não se deve esquecer, também, que acidentes esportivos ou hemorragias subaracnóideas podem também gerar sequelas neurológicas e, eventualmente, neuroendócrinas (DAMIANI et al., 2008).

Ainda no contexto dos biomarcadores, tem-se potencialmente a Leptina, que é um hormônio protéico sintetizado principalmente pelos adipócitos. É responsável pela modulação de processos fisiológicos como regulação do consumo de alimentos, metabolismo energético e termogênese. A leptina tem origem na placenta e principalmente no tecido adiposo e tem como reguladores a massa de tecido adiposo e hormônios, que agem na regulação do metabolismo energético (insulina e glicocorticóides) (EHRHARDT et al., 2001).

Considerando-se que o tema central do presente estudo é a leptina no que tange aos seus níveis séricos em vítimas de traumatismo crânio-encefálico grave isolado, apresenta-se no capítulo a seguir os conteúdos relativos a este hormônio.

4 LEPTINA

4.1 ASPECTOS GERAIS

Relatam Negrão e Licínio (2000) que a descoberta da leptina despertou um novo interesse quanto ao estudo do controle homeostático da energia. Sabe-se, agora, que o tecido adiposo branco é o maior sítio de produção da leptina. Uma vez na circulação sanguínea, esta molécula se liga a receptores específicos no cérebro, levando ao sistema nervoso central um sinal de saciedade que reflete a quantidade existente de energia em forma de gordura no organismo. Sua ação ocorre por intermédio de receptores que fazem uso da via JAK/SAT de transdução do sinal. A leptina modifica a expressão e a atividade de inúmeros peptídeos hipotalâmicos que regulam o apetite e o gasto de energia. Além disso, a leptina sinaliza o estado nutricional do organismo a outros sistemas fisiológicos, modulando a função de várias glândulas alvo.

A leptina (do grego *leptos*=magro) é uma proteína formada por 167 aminoácidos, e possui uma estrutura semelhante às citocinas, do tipo interleucina 2 (IL-2), sendo produzida principalmente no tecido adiposo. É durante a noite e nas primeiras horas da manhã que ocorre seu pico de liberação e, sua meia-vida plasmática é de 30 minutos (ROMERO e ZANESCO, 2006; ARAÚJO, SILVA e FRACETO; 2006; CRISPIM et al., 2007).

A Leptina promove o controle da ingestão alimentar, atuando em células neuronais do hipotálamo no sistema nervoso central. Sua ação no sistema

nervoso central (hipotálamo), em mamíferos, propicia a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e de gorduras. Esta proteína é sintetizada também na glândula mamária, músculo esquelético, epitélio gástrico e trofoblasto placentário (ROMERO e ZANESCO, 2006; NEGRÃO e LICÍNIO, 2000).

A ação da leptina ocorre a partir da ativação de receptores específicos presentes nos órgãos alvos. Quanto aos receptores, existem dois tipos para esta proteína: o ObRb, de cadeia longa (maior quantidade de aminoácidos), com maior expressão no hipotálamo, e os receptores de cadeia curta (menor quantidade de aminoácidos), ObRa, encontrados em outros órgãos como o pâncreas, e mais especificamente nas células α e δ das ilhotas de Langerhans (ROMERO e ZANESCO, 2006).

Diversas substâncias controlam a expressão da leptina, como a insulina, os glicocorticóides e as citocinas pró-inflamatórias. Estados infecciosos e as endotoxinas também podem aumentar a concentração plasmática de leptina. Inversamente, a testosterona, a exposição ao frio e as catecolaminas reduzem a síntese de leptina. Jejum prolongado, exercícios físicos intensos e outras situações de estresse impostas ao corpo, resultam na diminuição dos níveis circulantes de leptina, comprovando, dessa maneira, a atuação do sistema nervoso central na inibição da liberação de leptina pelos adipócitos. Nos humanos, é no cromossomo 7q31 que o gene da leptina se localiza, sendo produzida essencialmente pelo adiposo branco. É o tamanho da massa de tecido adiposo presente no corpo que determina parcialmente a concentração plasmática de leptina. Os mecanismos pelos qual o aumento de tecido adiposo é traduzido em aumento da concentração sérica de leptina, envolvem tanto o número de células adiposas quanto a indução do RNAm ob (ROMERO e ZANESCO, 2006).

Relatam Negrão e Licínio (2000) que as pesquisas e estudos iniciais sobre leptina abordavam os seus efeitos biológicos mais evidentes: diminuição do peso e da ingestão alimentar. Com a evolução das pesquisas, descobriu-se que a leptina atuava em sistemas fisiológicos independentes do controle de energia.

Mais recentemente, os ensaios clínicos com leptina recombinante fecharam um ciclo de investigações que teve como princípio os modelos animais de obesidade e culminaram com o tratamento da obesidade em humanos.

A leptina atua como um componente integral do complexo sistema fisiológico que regula o armazenamento, o equilíbrio e o uso de energia pelo organismo. A leptina também sinaliza e modula o estado nutricional do organismo para outros sistemas fisiológicos. Este segundo papel da proteína é evidente ao se analisar os seus efeitos inibitórios sobre o conjunto de alterações neuroendócrinas secundárias à privação alimentar (NEGRÃO e LICÍNIO, 2000).

Conforme já descrito, outros órgãos produzem leptina em menor quantidade: estômago, placenta e tecido adiposo marrom. É menor a expressão do ácido ribonucléico mensageiro (mRNA) para a leptina em tecido gorduroso visceral do que em tecido subcutâneo em humanos. Esta diversidade de sítios de produção é ponto de interesse para os estudos, na medida em que foi demonstrado que a leptina é secretada em pulsos ao longo do dia, como demonstrado em estudos com voluntários saudáveis. O padrão pulsátil e o período de secreção da leptina apontam para a existência de um mecanismo coordenador da sua produção nestes diferentes sítios onde a proteína é expressa (NEGRÃO e LICÍNIO, 2000).

Os estudos revelaram também, que o pico de secreção da leptina se dá durante a noite em humanos e as concentrações plasmáticas são pouco influenciadas pelas refeições. Sabe-se também que a massa total de tecido adiposo do organismo é o fator que mais fortemente associado às concentrações de leptina no sangue. Deste modo, medidas indiretas de gordura corpórea (p.ex. índice de massa corpórea) também estão fortemente relacionadas com a leptina circulante. Todavia, variados mecanismos fisiológicos influenciam a síntese aguda da leptina e conseqüentemente, levam à oscilações nas quantidades de leptina intrinsecamente associadas com a massa de gordura (ROMERO e ZANESCO, 2006; NEGRÃO e LICÍNIO, 2000).

Ultrapassando a sua função na regulação do peso corporal, a leptina, aparentemente, atua como um modulador neuroendócrino durante períodos de jejum prolongado. A privação alimentar promove a hiperatividade do eixo

hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), a redução da fertilidade, a diminuição do metabolismo basal de repouso, a redução da atividade motora e a queda dos níveis circulantes de hormônios tireoidianos. Essas modificações neuroendócrinas têm o valor adaptativo de garantir e prolongar o suprimento energético do organismo até que o alimento volte a ser disponível. Neste âmbito, a queda nos valores da leptina plasmática durante o jejum seria compreendida como o sinal que informaria o cérebro da necessidade de ajustes neurohormonais com o objetivo de garantir um metabolismo mais eficiente (NEGRÃO e LICÍNIO, 2000).

Salientam Negrão e Licínio (2000), que os efeitos da leptina nas respostas neuroendócrinas durante a privação alimentar sugerem que ela pode modular individualmente a função glandular. De fato, em sua pesquisa Heiman et al. (1997) demonstraram que a leptina pode inibir a liberação do hormônio liberador da corticotrofina (CRH) no hipotálamo perfundido de ratos, fornecendo evidências moleculares de que a leptina atua no eixo HHA.

De acordo com Araújo et al. (2006), a descoberta da leptina tem ajudado a esclarecer o papel dos adipócitos como moduladores do sistema endócrino e de que modo ocorre a sinalização para a ingestão ou não de alimentos, bem como, a regulação do metabolismo energético. Desse modo, a coordenação do balanço energético e do peso corporal envolve uma regulação entre a ingestão de alimentos e gasto de energia em resposta a sinais agudos (insulina, catecolaminas como a adrenalina) e crônicos (gravidez, desnutrição, inflamações, caquexia e leptina).

Os mesmos autores descrevem que os níveis de leptina circulantes parecem estar diretamente relacionados com a quantidade de RNAm para leptina no tecido adiposo. Diversificados fatores metabólicos e endócrinos contribuem para regular a transcrição dos genes da leptina em adipócitos. Por exemplo, ocorre diminuição de leptina em resposta a baixos níveis de insulina, havendo uma relação diretamente proporcional entre as concentrações desses hormônios. Glicocorticóides (como o cortisol), infecções agudas e citocinas inflamatórias; aumentam os níveis de leptina; baixas temperaturas, estimulação adrenérgica, hormônio do crescimento (GH), hormônios tireoidianos, melatonina, e fumo têm a propriedade de diminuir os níveis de leptina. Há também o efeito do sexo, pois

com a mesma quantidade de gordura corporal mulheres secretam duas vezes mais leptina que homens.

Segundo Oliveira et al. (2008), no âmbito dos marcadores neuroendócrinos é que surge a leptina. Estudos experimentais têm demonstrado que 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 ter ação neuroprotetora (TANG, 2008). Ainda, níveis elevados de leptina foram encontrados em pacientes masculinos com lesão de medula espinhal (WANG et al., 2007).

3.2 FISIOLOGIA

Segundo Boguszewski (2003) o receptor da leptina funcional, a forma longa Ob-Rb, é normalmente expresso em níveis altos nos neurônios hipotalâmicos. Estudos de hibridização *in situ* têm identificado os núcleos hipotalâmicos arqueado, dorso-medial, paraventricular, ventromedial e lateral como os principais sítios de expressão do Ob-Rb no SNC. Estes achados, associados ao fato de que os camundongos db/db e camundongos com lesões hipotalâmicas são resistentes à leptina, indicam que o hipotálamo é um importante sítio de ação da leptina. Esta conclusão é ainda corroborada pela observação de que a injeção intra-cerebro-ventricular de leptina provoca diminuição da ingestão calórica e redução do tecido adiposo corporal em doses muito menores do que quando administrada periféricamente em camundongos visando obter os mesmos efeitos. Os mecanismos de transporte da leptina ao SNC não são perfeitamente conhecidos. Como ocorre captação de leptina no endotélio vascular do encéfalo murino e humano, tem se hipotetizado que a isoforma do receptor da leptina Ob-Ra (forma curta do receptor da leptina em que uma parte intracelular está ausente) ou outras proteínas correlatas seriam os responsáveis pelo transporte ativo de leptina do sangue para o SNC. Esta hipótese é fortalecida pela demonstração de níveis altos de expressão do Ob-Ra no plexo coróide.

Descrevem Araújo et al. (2008) que a concentração plasmática de leptina está apenas parcialmente relacionada ao tamanho da massa de tecido adiposo presente no corpo, pois seus níveis plasmáticos diferem em indivíduos com mesmo índice de massa corporal. As concentrações de leptina são diferentes entre os sexos, sendo superiores nas mulheres a partir da puberdade e de forma permanente após a maturação sexual. As explicações para esse dimorfismo sexual são a porcentagem de gordura corporal superior nas mulheres e a ação inibitória do hormônio testosterona na secreção da leptina no sexo masculino. Em algumas patologias, como diabetes mellitus tipo 2, os níveis plasmáticos de leptina se apresentam elevados.

Assim, homens não diabéticos apresentam valores próximos a 10ng/ml comparados com 20ng/ml em homens diabéticos. Esses valores são maiores em mulheres diabéticas (55ng/ml) comparados a mulheres não diabéticas (10ng/ml). Foi verificado também que ocorre aumento da concentração de leptina nas gestantes durante o trabalho de parto, chegando, inclusive, a se duplicar e uma redução deste hormônio após o parto, concomitante a um processo de dessensibilização dos receptores hipotalâmicos, o que vem sendo relacionado à dificuldade para perda de peso no pós-parto. Em relação à ingestão alimentar menores concentrações de leptina são obtidas após horas de restrição alimentar ou jejum de 12 horas, enquanto uma hora após a ingestão alimentar as concentrações de leptina estão elevadas (ARAÚJO et al., 2008).

Receptores de leptina funcional foram encontrados em muitas regiões do cérebro. O hipotálamo ventral, em especial o núcleo arqueado, tem a maior densidade de receptores de leptina (SCHWARTZ et al., 1996).

A expressão da leptina é influenciada por diversas substâncias, como a insulina, os glicocorticoides e as citocinas pró-inflamatórias (Quadro 1). Estados infecciosos e as endotoxinas podem elevar a concentração plasmática de leptina, assim como várias citocinas, tais como o TNF- α , interleucina-1 e interleucina-6, aumentam a expressão de RNAm para a síntese de leptina. Situações de estresse impostas ao corpo, como jejum prolongado, provocam a diminuição dos níveis circulantes de leptina, comprovando, dessa maneira, a atuação do sistema nervoso central na inibição da liberação de leptina pelos adipócitos. O

isoproterenol e agonistas dos adrenorreceptores β_3 reduzem a expressão de mRNA e os níveis plasmáticos de leptina (ARAÚJO et al., 2008).

Um aspecto curioso é que a concentração sérica de leptina não depende exclusivamente do tamanho do tecido adiposo, uma vez que a redução de 10% do peso corporal provoca diminuição de aproximadamente 53% da leptina plasmática, sugerindo que outros fatores, além da adiposidade tecidual, estão envolvidos na regulação de sua produção (ARAÚJO et al., 2008).

Tabela 1: Influência dos fatores orgânicos e ambientais na leptina

Situações	Níveis de Leptina
Ganho de peso	Aumentados
Insulina	Aumentados
Glicocorticoides	Aumentados
Infecções agudas	Aumentados
Citoquinas inflamatórias	Aumentados
Perda de peso	Diminuídos
Jejum	Diminuídos
Estimulação adrenérgica	Diminuídos
Hormônio do crescimento (GH)	Diminuídos
Hormônios tiroideanos	Diminuídos
Melatonina	Diminuídos
Fumo	Diminuídos

Fonte: Araújo et al., (2008, p. 5).

A sinalização da leptina no hipotálamo depende de sua ligação a um receptor monomérico transmembrana da família dos receptores de citocinas da classe I. Seis diferentes formas proteicas deste receptor foram descritas, sendo chamadas de ObRa-f. A forma ObRb é aquela expressa de maneira predominante em neurônios do núcleo arqueado, sendo, de acordo com vários estudos, a principal responsável pela transdução do sinal da leptina nesta região anatômica. Como outros membros da família de receptores da classe I de citocinas, o ObRb (assim como os demais ObRs) não possui atividade catalítica intrínseca, sendo

constitutivamente ligado a uma proteína citosólica com atividade tirosina-quinase chamada Janus quinase-2 (JAK-2) (ARAÚJO et al., 2008).

A ligação da leptina ao seu receptor promove o recrutamento de outra unidade de receptor que se encontre nas adjacências, formando assim uma estrutura transitoriamente dimérica. A modificação conformacional induzida pela ligação da leptina e pela dimerização de receptores induz a atividade catalítica da enzima JAK-2 associada, a qual se autofosforila em vários resíduos de tirosina, tornando-se assim ativa para que, a seguir, fosforile e ative a outra molécula de JAK-2 ligada ao segundo receptor. Subsequentemente, as JAK-2 ativas catalisam a fosforilação dos receptores ObRb nas tirosinas 985 e 1.138 (ARAÚJO et al., 2008).

Dessa forma, criam-se três sítios ativos que darão continuidade ao sinal da leptina. O primeiro sítio se encontra na molécula de JAK-2 fosforilada. Este sítio promove o recrutamento e a fosforilação das proteínas da família dos substratos do receptor de insulina (IRSs). Os IRSs (principalmente IRS-2) fosforilados são responsáveis pela ativação da enzima fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), que desempenha um papel relevante na transdução do sinal da leptina em direção ao controle do ritmo de disparos neuronais, o que, em última instância, regula a liberação de neurotransmissores relacionados ao controle da fome e termogênese nos terminais sinápticos. O segundo sítio se encontra na adjacência do resíduo tirosina 985 fosforilado no ObRb. Este sítio é responsável pelo recrutamento e ativação da enzima SHP-2, a qual atua como intermediário na ativação de p21ras e da via MAP quinase, culminando com a ativação das ERKs, que desempenham papel ainda pouco conhecido no controle da expressão gênica neuronal controlada pela leptina. Por fim, o terceiro sítio se encontra nas adjacências da tirosina 1138 do receptor ObRb fosforilado. Este sítio promove o recrutamento de moléculas da família de transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs, predominantemente STAT-3) responsáveis por conduzir o sinal gerado pela leptina ao núcleo, onde coordenarão a transcrição de genes de neurotransmissores responsivos ao sinal hormonal (ARAÚJO et al., 2008).

A leptina age sobre os neurônios que expressam o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada à agouti (AgRP), relacionados ao aumento da ingestão

alimentar e da eficiência metabólica para menor gasto energético, do núcleo hipotalâmico anterior (NHA) inibindo a expressão e biossíntese desses neuropeptídeos. A função da leptina como reguladora no SNC tem, portanto, mecanismo desencadeante (sentido cascata), de modo a estimular ou inibir substâncias capazes de agir direta ou indiretamente nas áreas hipotalâmicas envolvidas no controle do balanço energético que, por sua vez, agem para tal controle (ARAÚJO et al., 2008).

Segundo Sánchez (2005), a leptina é um modulador da resposta imune, semelhante ao que ocorre com outras citocinas. Ao agir sobre os receptores em células mononucleares linfóide e estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias. Fazendo OBRb nos receptores expressos em NK92 linhas de células (natural killer) derivada de linfócitos, a leptina estimula a proliferação, não só, mas também a atividade citotóxica contra células tumorais. Além disso, a leptina pode atuar como um fator de estimulação de células T helper. Devido às suas propriedades imunoestimulantes, foi levantado que hipoleptinemia causa disfunção imune associada à desnutrição e estados induzidos de caquexia.

A quantidade de leptina, que atravessa a barreira hematoencefálica é muito menor do que é encontrada nas regiões adjacentes. Após a sua liberação pelo tecido adiposo, no sistema de sangue, o transporte de leptina através da barreira hematoencefálica ocorre através de mecanismos específicos, concentrando-se no líquido cefalorraquidiano (KURRIMBUX et al., 2004).

O transporte de leptina não é igual em todo o cérebro, no entanto, diferentes regiões assumem maior ou menor quantidade de leptina, com porções do hipotálamo que evidenciam a maior absorção (FAOUZI et al., 2007). Outras áreas do cérebro, cujo transporte é substancial incluem o hipocampo, córtex, tálamo, striatum e mesencéfalo (SIGNORE et al, 2008).

Há também evidências para a síntese de leptina no cérebro em si. Regiões do cérebro que contém altos níveis de receptores de leptina também mostram mRNA de leptina e proteína, e que colocalize com os neurônios (MORASH et al., 1999).

A leptina também está envolvida no processamento de sinais olfativos, nomeadamente durante o jejum (JULLIARD et al., 2007). Em ambos o neocórtex

e no hipocampo, a leptina está envolvida na aquisição de plasticidade (OOMURA et al., 2006; HARVEY, 2007).

Acredita-se que muitas das ações fisiológicas da leptina, em particular aquelas de alimentação e controle de balanço energético, são decorrentes da forma longa do receptor de leptina, devido à sua maior capacidade de ativar cascatas de sinalização em curso. Mutações dos resultados do formulário em uma longa splicing alternativo para um receptor semelhante ObRa e que produz o fenótipo db. As formas curtas estão menos envolvidas em leptino sinalização intracelular ativada, mas, parece importante na mediação da transferência de leptina da periferia através da barreira hematoencefálica (SIGNORE et al., 2008).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Coorte prospectiva.

5.2 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido à avaliação ético-legal e de mérito do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) (protocolo CEP-ULBRA 2008-239H) e teve anuência dos Hospitais: Pronto Socorro de Canoas (HPSC), Pronto Socorro de Porto Alegre (HPS) e Cristo Redentor (HCR).

5.3 CAMPO DA PESQUISA

O material das vítimas de TCE grave foi coletado no HPSC, HCR e HPS. O Laboratório de Marcadores de Estresse Celular do Centro de Pesquisas em Ciências Médicas da ULBRA realizou os procedimentos experimentais

5.4 AMOSTRA

A amostra compreendeu a coleta de material de 30 vítimas de TCE grave. O grupo controle foi constituído de indivíduos vítimas de politrauma sem TCE.

Os critérios de inclusão na amostra foram: idade superior a 18 anos e inferior a 80 anos; sexo masculino; com TCE grave (ECG: 3-8 na admissão no hospital) admitidos no Centro de Terapia Intensiva (CTI) em até 12 horas após o trauma. Os dados clínicos foram registrados em instrumento de pesquisa e os pacientes foram acompanhados até o desfecho primário (morte ou alta do CTI).

5.5 MATERIAL UTILIZADO

O material utilizado foi constituído por amostras de sangue venoso, coletadas por punção venosa periférica. A coleta de material não envolveu qualquer alteração na rotina de atendimento aos pacientes, não sendo necessário nenhum procedimento adicional. Também não implicou em qualquer risco para os pacientes, uma vez que foi proveniente do atendimento de rotina dos mesmos.

Todas as séries de coletas foram efetuadas mediante o consentimento informado assinado pelo familiar/responsável pelo paciente. A identidade dos pacientes foi preservada. Nos protocolos os sujeitos de pesquisa foram identificados por números correlacionados às amostras deles obtidas, resguardando o sigilo médico.

5.5.1 Determinação da concentração sérica da Leptina por técnica imunocolorimétrica

O material analisado foi o sangue coletado de pacientes com TCE grave (ECG 3-8). A amostra de sangue foi centrifugada a 1000g por 10 minutos para obtenção de soro e aliquoteado e congelado a -20°C. No dia do ensaio experimental, o soro foi descongelado e processado de acordo com as etapas experimentais necessárias para determinação da concentração sérica da leptina.

A concentração sérica de leptina foi determinada pela técnica de ELISA (RayBio Human Leptin ELISA Kit, Cat#:ELH-Leptin-001, RayBiotech, Inc.).

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA E APRESENTAÇÃO DE DADOS

Os dados foram analisados pelos seguintes testes estatísticos: Kruskal-Wallis, Correlação de Spearman e teste-T-não-pareado.

6 RESULTADOS

Foram investigadas 30 vítimas de TCE grave: 11 sobreviventes e 19 não-sobreviventes. O grupo controle foi composto de 8 vítimas de politrauma sem TCE e apresentou idade mediana de 26,5 (19-53) anos. O grupo de vítimas de TCE grave apresentou idade mediana de 45 (18-77) anos, não havendo diferença significativa entre o grupo controle e o grupo TCE e, no grupo TCE, entre os sobreviventes e não-sobreviventes (Tabela 2). O escore médio na GCS na admissão das vítimas de TCE grave na CTI foi de $5,3 \pm 1,9$ (Tabela 2). O principal mecanismo de lesão foi violência interpessoal (Tabela 2). Houve percentual significativamente mais alto de realização de craniotomias no grupo de não-sobreviventes, quando comparado ao grupo de sobreviventes (68 e 46% de craniotomias, respectivamente) (Tabela 2). A mortalidade no grupo TCE investigado foi de 65%, sendo o tempo mediano entre o evento e o óbito de 3 (0-15) dias. No grupo de sobreviventes o tempo mediano entre o evento traumático e a alta foi de 6 (1-22) dias, sendo o escore de GCS médio na alta da UTI de $11,4 \pm 1,3$ (\pm D.P) (Tabela 2).

Tabela 2: Características das vítimas de traumatismo cranioencefálico grave (TCE) estratificadas pelo desfecho primário (sobreviventes/não-sobreviventes).

Características	TCE (n=30)	Sobreviventes (n=11)	Não sobreviventes (n=19)
Idade, mediana (amplitude), anos	45 (18-77)	35 (21-60)	47 (18-77)
Tempo entre trauma e coleta, média (D.P.)	6,7 (5,9)	6,3 (1,5)	6,8 (6,7)
GCS na sala de politraumatizados, média (D.P.)	5,3 (1,9)	5,9 (2,2)	4,9 (1,6)
Mecanismo de lesão (%)			
<i>Acidente com veículos automotores</i>	20,7	27,3	16,7
<i>Atropelamento</i>	20,7	18,2	22,2
<i>Queda</i>	31,0	45,4	22,2
<i>Agressão</i>	27,6	9,1	38,9
Craniotomia, n (%) *	13 (62,0)	5 (45,6)	13 (68,4)
Politrauma, n (%)	8 (27,6)	6 (54,5)	2 (84,2)
Alta da CTI, n (%)	11 (34,5)	—	—
Tempo entre evento e alta CTI, mediana (amplitude), dias	—	6 (1-22)	—
GCS na alta da CTI, média (D.P.)	—	11,4 (3,7)	—
Mortalidade, n (%)	19 (65,5)	—	—
Tempo entre evento e morte, mediana (amplitude), dias	—	—	3 (0,5-15)

Os níveis séricos de leptina foram determinados em todos os indivíduos investigados. O tempo médio entre o evento traumático e a coleta da primeira amostra de sangue foi de $6,7 \pm 5,9$ horas (Tabela 2). No grupo de politrauma sem TCE, a concentração média de leptina sérica foi de $173,2 \pm 83,0$ picog/mL, enquanto que, no grupo de vítimas de TCE grave, a concentração média de leptina foi de $435,3 \pm 50,3$ picog/Lm/L (média \pm E.P) (Figura 1). Foram verificados níveis séricos significativamente mais elevados de leptina nas vítimas de TCE em comparação com o grupo de TCE sem politrauma (Figura 1 e 2), mas não houve diferença ou correlação entre os níveis séricos de leptina e o desfecho fatal nas vítimas de TCE (Figura 2 e Figura 3) (Spearman, $\rho=0,126$, $p=0,508$).

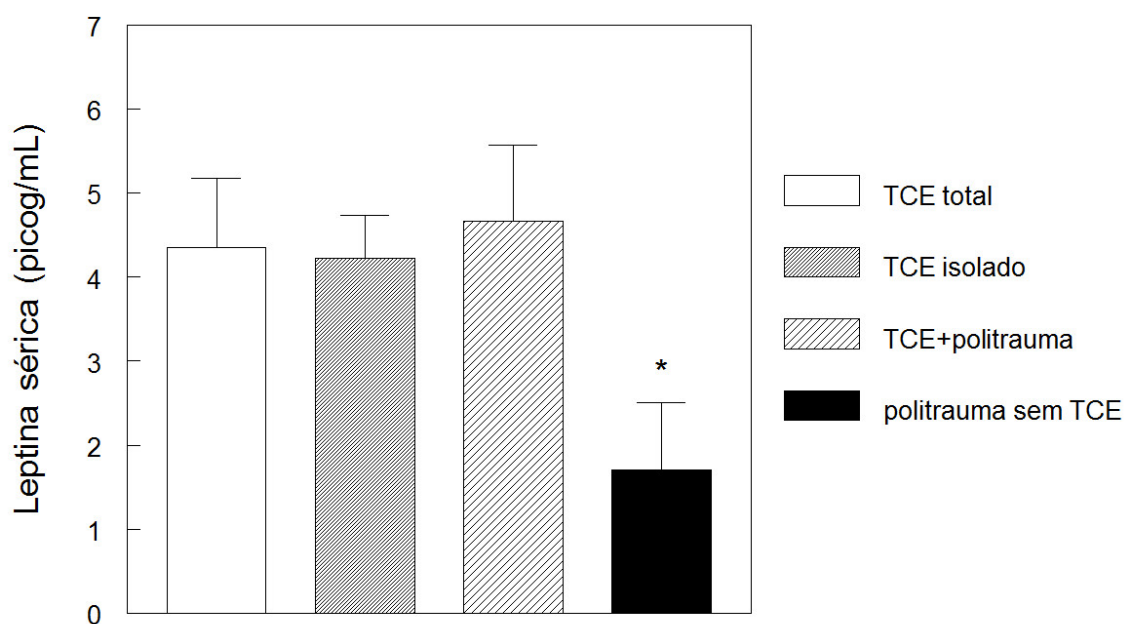


Figura 1: Níveis séricos médios de leptina em vítimas de traumatismo cranioencefálico (TCE) grave estratificadas pelo tipo de traumatismo.

Os indivíduos foram agrupados em grupo com TCE (n=30) e grupo com politrauma sem TCE (n=8). Os valores estão expressos em médias \pm E.P.

* Significativamente diferente de todos outros grupos (Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn, $p < 0,05$).

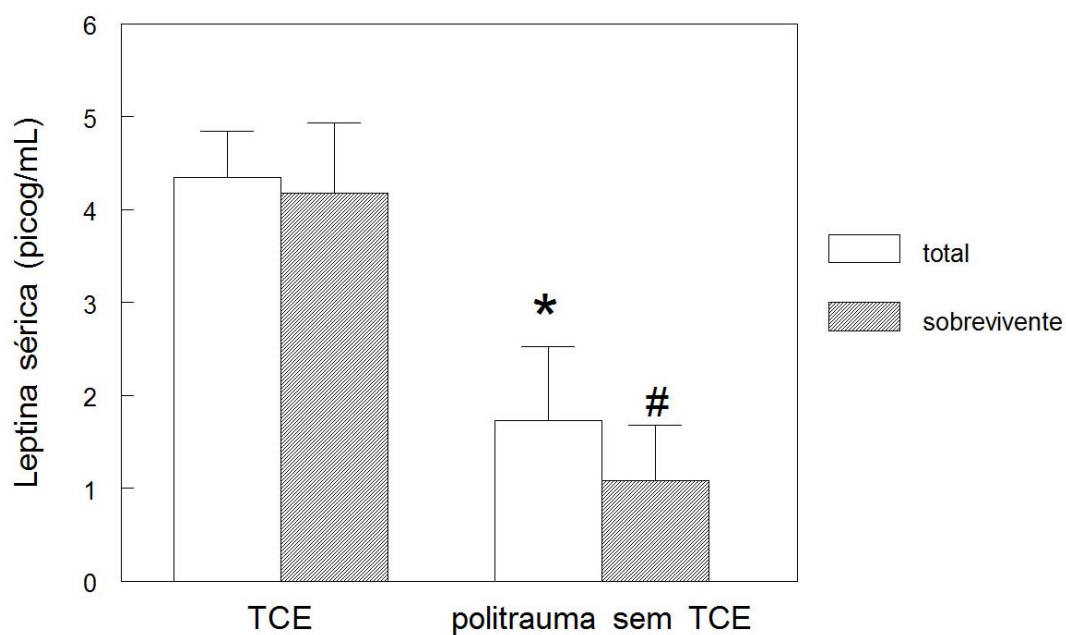


Figura 2: Níveis séricos médios de leptina em vítimas de trauma estratificadas pelo tipo de trauma e desfecho primário.

Os indivíduos foram estratificados pelo tipo de trauma (TCE grave, $n=30$, e politrauma sem TCE, $n=8$) e pelo desfecho primário (sobreviventes/não sobreviventes): grupo de vítimas de TCE, sobreviventes ($n=11$)/óbito($n=19$); grupo de vítimas de politrauma sem TCE, sobreviventes ($n=7$)/óbito($n=1$). Os valores estão expressos em médias \pm E.P.

* Significativamente diferente do grupo com TCE (Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn, $p<0,05$).

Significativamente diferente do grupo com TCE (Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn, $p<0,05$).

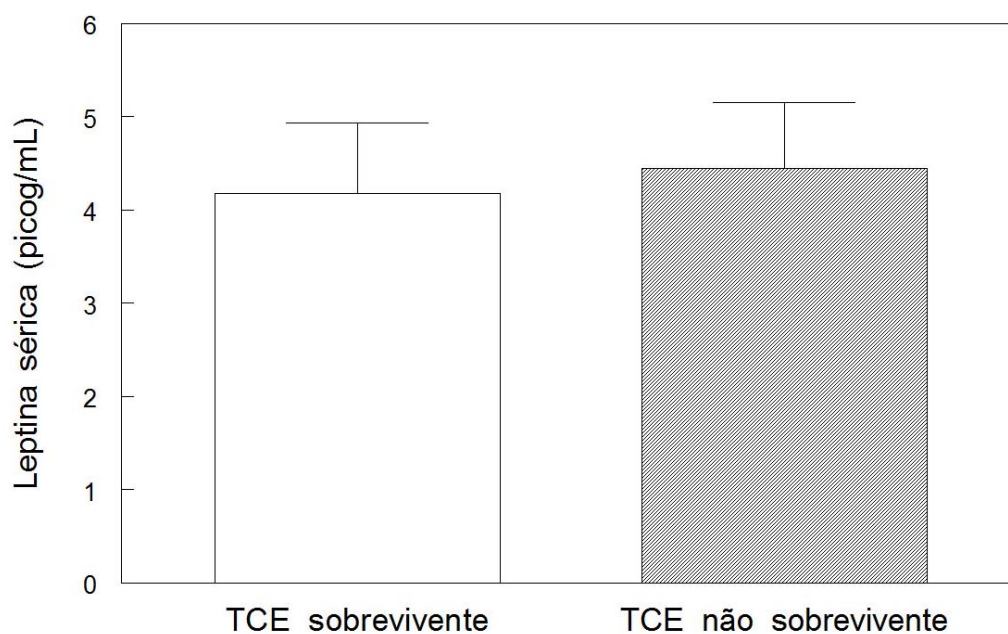


Figura 3: Níveis séricos médios de leptina em vítimas de traumatismo cranioencefálico (TCE) grave estratificadas pelo desfecho primário.

Os indivíduos foram estratificados pelo desfecho primário: alta da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (n=11) e óbito(n=19). Os valores estão expressos em médias \pm E.P. n.s. Teste T não-pareado.

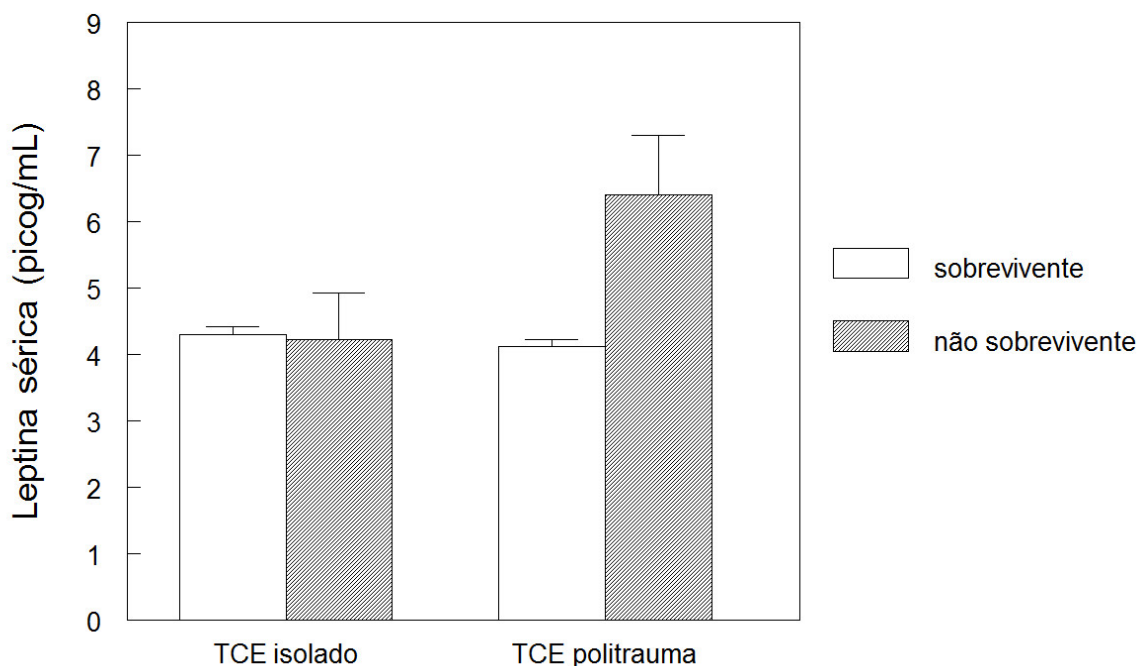


Figura 4: Níveis séricos médios de leptina estratificados pelo tipo de traumatismo cranioencefálico (TCE) grave e pelo desfecho primário.

Os indivíduos foram estratificados pelo tipo de lesão: TCE grave isolado (n=22) e TCE associado à politrauma (n=8) e pelo desfecho primário (sobreviventes/não sobreviventes). Os valores estão expressos em médias \pm E.P. n.s. Kruskal-Wallis, $p > 0,05$.

Ainda, como pode ser observado na Figura 4, não houve diferença significativa nos níveis séricos de leptina entre as vítimas de TCE isolado e as vítimas de TCE associado à politrauma (n.s, teste-T-não pareado, $p > 0,05$). Cabe ressaltar que também não houve associação entre a concentração sérica de leptina e a idade (n.s. teste-T-não-pareado, $p > 0,05$).

Portanto, considerando-se os níveis séricos de leptina foi observada diferença significativa entre vítimas de politrauma sem TCE e as vítimas de TCE grave. Todavia, não houve correlação, nas vítimas de TCE, entre os níveis séricos de leptina e o desfecho fatal ou o tipo de TCE (TCE isolado/TCE associado a politrauma). Dessa forma, os níveis séricos de leptina não apresentaram valor preditivo de desfecho precoce no TCE grave.

6.1 DISCUSSÃO

No presente estudo foi investigada a concentração sérica de leptina em homens vítimas de TCE grave e de politrauma sem TCE (grupo controle). A amostra de vítimas de TCE grave investigada incluiu vítimas de TCE isolado e de TCE associado à politrauma. Foi determinada a concentração sérica de leptina em todos os indivíduos investigados e verificou-se um aumento significativo nos níveis de leptina no grupo de TCE em relação ao grupo de politrauma sem TCE. Contudo, não houve correlação entre os níveis séricos de leptina e o desfecho fatal no TCE. Também não foram detectadas variações significativas da leptina com a idade.

Corroborando os achados do presente estudo, Liao et al. (2004) demonstraram hiperleptinemia em vítimas de estresse pos-traumático, tendo sido verificado níveis séricos elevados de leptina nas vítimas de estresse pos-traumático. Assim como foi observado no presente estudo, nos pacientes investigados por Liao et al (2004), os níveis de leptina não sofreram influência significativa de gênero, idade ou índice de massa corporal. Considerando-se a grande variação dos níveis séricos de leptina reportados em adultos (variando de picog/ml a nanog/ml) (ABBAS et al., 2003; BRANDÃO et al., 2003; LIAO et al., 2004; ATES et al., 2008), no presente estudo, detectou-se níveis dentro de valores previamente descritos para adultos. Contudo, deve-se mencionar algumas limitações na caracterização da amostra investigada, uma vez que, devido ao caráter imprevisível, agudo e crítico da patologia investigada, o TCE grave, os pacientes investigados encontravam-se internados em leitos de terapia intensiva, inconscientes, intubados e em ventilação mecânica, impedindo a determinação de peso e altura precisos, requisitos para a determinação do índice de massa corporal.

Sabe-se que o IMC pode influenciar a secreção de leptina (BRANDÃO et al., 2003), mas ressalta-se que a amostra investigada foi homogênea em relação a outras variáveis importantes tais como, idade, sexo e estratificação clínica de gravidade e temporal. Estudos têm relatado que além do IMC, o gênero pode influenciar nos níveis séricos de leptina, uma vez que mulheres apresentam níveis

de leptina mais altos do hormônio do que homens (BRANDÃO et al., 2003; ATES et al, 2008). Portanto, para minimizar a influência do gênero na variação intrínseca dos níveis séricos de leptina, nesse estudo, as mulheres foram excluídas da amostra e investigou-se uma amostra composta exclusivamente de homens adultos.

A leptina é um hormônio peptídico de 16-kDa, secretado principalmente por adipócitos, mas também por outros tecidos (FRIEDMAN; HALAAS, 1998). A leptina age em receptores específicos que são membros da família de receptores das citocinas (HEGYI et al, 2004; AHIMA, 2005). No SNC, os receptores para leptina são abundantemente expressos (SHIBATA et al., 2003; ZHANG et al., 2007; GUO et al., 2008). A secreção da leptina pode ser modulada por vários fatores, entre estes: gênero, peso corporal, eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, ingesta calórica, gasto energético e ritmo circadiano (FRIEDMAN e HALAAS, 1998; ABBAS et al., 2003). A leptina exerce múltiplas ações sobre o metabolismo, mas também tem sido implicada em diversas outras ações fisiológicas e patológicas, agindo tanto por mecanismos centrais quanto por periféricos. As ações centrais da leptina incluem a regulação do metabolismo energético e manutenção do peso corporal e é mediada por neurônios (FRIEDMAN e HALAAS 1998; BATES e MYERS, 2003). As ações periféricas incluem a regulação da pressão arterial via células endoteliais (Fortuno *et al.* 2002), e reprodução via tecido germinativo (BLUHER e MANTZOROS, 2007).

As ações da leptina sobre o sistema nervoso têm sido amplamente investigadas (BRANDÃO et al., 2003; Chorostowska-Wynimko et al. 2007). Esta molécula pode exercer múltiplas ações diretamente sobre o SNC (ZHANG e CHEN, 2008) e parece influenciar na integridade da barreira hemato-encefálica (GUSTAFSON et al., 2007). Cabe ressaltar que, no TCE grave, ocorre ampla destruição da integridade da barreira hemato-encefálica (DE OLIVEIRA et al., 2008) justificando a investigação sérica dos níveis de leptina.

Recentemente, a leptina tem sido investigada como potencial agente neuroprotetor (ZANG e CHEN, 2008). Em modelos experimentais de lesão neural aguda e crônica (DICOU et al., 2001; WENG et al., 2007; ZHANG et al., 2007; DIANO e HORVATH, 2008; GUO et al., 2008). Tem sido sugerido que os

mecanismos neuroprotetores da leptina envolvam receptores específicos para leptina e a ativação de diversas vias de sinalização celular, tais como: JAK2-STAT3, AKT e MEK / ERK (RUSSO et al., 2004; GUO et al., 2008; Signore et al., 2008). Existem evidências de que a leptina pode influenciar a viabilidade das células neurais, inibindo a morte celular apoptótica (HOWARD et al., 1999; FUJITA et al., 2002). Síntese endógena e liberação de leptina por células neurais cerebrais podem reforçar a importância fisiológica das ações deste hormônio sobre a viabilidade neuronal (SIGNORE et al., 2008). Em modelo experimental de isquemia cerebral, Valério et al. (2009) demonstraram que a leptina atua como um mediador endógeno de neuroproteção durante a isquemia, uma vez que sua administração exógena protegeu contra a lesão neuronal isquêmica *in vitro* e *in vivo*. Ainda, em outro estudo investigando o efeito da leptina na isquemia cerebral, a administração intracerebroventricular de leptina protegeu de forma dose-dependente a perda de neurônios hipocâmpais e este efeito foi revertido com a administração de um antagonista da leptina, indicando o papel crucial dos receptores para leptina no mecanismo de neuroproteção observado (ZHANG e CHEN, 2008). Logo, o aumento nos níveis séricos de leptina observados nas vítimas de TCE grave poderia estar refletindo uma tentativa de neuroproteção endógena da leptina contra o dano neural traumático.

Contudo, evidências recentes têm sugerido que a leptina pode ser o elo da associação entre metabolismo e resposta imune. A leptina tem papel importante na imunomodulação, tendo sido sugerido, recentemente, que a leptina esteja envolvida na informação, ao organismo, sobre o estado das reservas energéticas corporais em situações de desafio imunológico (ALVAREZ et al., 2007). Matarese et al. (2008) relataram que condições em que há redução nos níveis de leptina podem estar associadas a susceptibilidade a infecções. Por outro lado, condições associadas a inflamação estão associadas a níveis elevados de leptina e de citocinas. Nesta linha de evidências tem sido sugerido que a secreção de leptina poderia ser modulada de maneira estimulatória por citocinas (MATARESE et al., 2008; KARMIRIS et al., 2008). Sabe-se que a neuroinflamação representa um importante mecanismo de progressão do dano neural traumático e pode contribuir significativamente para a deterioração

neurológica no TCE grave. Desta forma os níveis elevados de leptina observados nas vítimas de TCE grave em nosso estudo, também poderiam ser interpretados à luz desta linha de evidência: a leptina ao invés de potencialmente neuroproteger o tecido lesado pelo trauma, poderia estar estimulando o sistema imune acelerando a progressão e agravando a lesão neural secundária. Por outro lado, hormônios esteróides parecem inibir a leptina, e níveis séricos de testosterona e leptina são inversamente correlacionados em mamíferos (ALVAREZ et al., 2007).

Aumentos séricos nos níveis de testosterona induzem redução nos níveis séricos de leptina, ocasionando um potencial efeito deletério colateral na resposta imunológica (REIS et al., 1998; FAGGIONI et al., 2001). É interessante ressaltar que em estudos prévios do grupo detectou-se níveis elevados de testosterona em homens vítimas de TCE grave, até 24 horas após o evento traumático (dados não publicados), o que poderia influenciar os níveis de leptina observados no TCE.

Ainda, outro conjunto de evidências acerca das ações da leptina em patologias humanas, sugere que a leptina esteja associada à patogênese da lesão vascular periférica, através de diversos mecanismos, entre os quais a arteroesclerose (ATES et al., 2008). Ates et al. (2008) demonstraram que pacientes com oclusão de veia da retina apresentaram níveis séricos significativamente maiores (12,5 nanog/ml) do que os indivíduos controle (8 nanog/ml) sugerindo envolvimento da leptina na trombogênese. Desta forma, outra maneira de interpretar os dados obtidos em nosso estudo, seria frente a esta linha de evidências: os níveis de leptina poderiam estar elevados em decorrência da extensa lesão vascular que ocorre no TCE grave e, na neuroinflamação decorrente da progressão da lesão secundária neural, que atinge o seu pico 72 horas após o trauma (GHAJAR et al., 1995). Logo, frente à literatura e aos resultados obtidos no presente estudo, pode-se implicar a leptina nos mecanismos tanto de neuroproteção, quanto de agravo do dano neural no neurotrauma. Cabe ressaltar o caráter precursor deste estudo, uma vez que não existem na literatura estudos prévios investigando os níveis de leptina sérica em humanos, vítimas de TCE grave. Portanto, neste cenário, ainda é incerto o papel desta molécula e novos estudos no tema serão necessários.

Como perspectiva futura, a investigação do papel da leptina em patologias neurológicas agudas, tais como o TCE grave e o acidente cerebrovascular, pode desvelar promissora estratégia neuroprotetora terapêutica. A relevância desta perspectiva é corroborada por escassas alternativas terapêuticas e farmacológicas de neuroproteção em patologias neurológicas agudas de alta morbimortalidade. Ainda, considerando-se que a leptina tem sido testada e bem tolerada como agente terapêutico experimental em estudos de obesidade, este hormônio pode ser um promissor alvo de investigação terapêutica (SIGNORE et al., 2008). Porém, dada a diversidade e importância dos efeitos da leptina no controle de funções corporais, a ampliação dos estudos com modelos experimentais de patologias humanas é fundamental. Desta forma, pretende-se ampliar a amostra desse estudo, investigando um número expressivo de vítimas de TCE grave, de vítimas de trauma sem TCE e incluindo um grupo controle de indivíduos hígidos.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram investigados 30 homens vítimas de TCE grave causado majoritariamente por violência interpessoal, apresentaram idade mediana de 45 anos, escore médio de GCS na admissão na CTI de 5,3, e mortalidade de 65%.

Os níveis séricos de leptina foram determinados em todos os indivíduos investigados em média 6,7 horas após o evento traumático. Foram verificados níveis séricos de leptina significativamente mais elevados nas vítimas de TCE em comparação com o grupo controle (politrauma sem TCE).

Foi observada diferença significativa nos níveis séricos de leptina entre vítimas de politrauma sem TCE e as vítimas de TCE grave. Todavia, não houve correlação, nas vítimas de TCE, entre os níveis séricos de leptina e o desfecho fatal ou o tipo de TCE (TCE isolado/TCE associado à politrauma). Dessa forma, os níveis séricos de leptina não apresentaram valor preditivo de desfecho precoce no TCE grave.

REFERÊNCIAS

AHIMA R. S. Central actions of adipocyte hormones. **Trends Endocrinol. Metab.** V. 16, p. 307-13, 2005 [PubMed].

ALLEN E. M; BOYER, R; CHERNY, W. B e colaboradores. **Head and spinal cord injury**: Rogers MC - Textbook of Pediatric Intensive Care. 3rd Ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996; 809-857.

ALVAREZ, C Alonso; BERTRAND, S; SORCI G. Energetic reserves, leptin and testosterone: a refinement of the immunocompetence handicap hypothesis. **Biol. Lett.**, v. 3, 271-74, 2007.

AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS COMMITTEE ON TRAUMA. ATLS Course manual. Chicago: American College of Surgeons, 1997.

ANDERSON, R. E; HANSSON, L. O; NILSSON, O; DIJLAI-MERZOUG, R. et al High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. **Neurosurgery**, v. 48, n. 6, p. 1255-8, 2001.

ANDRADE, A. F.; PAIVA, W. S; AMORIM, R. L. O; FIGUEIREDO, E. G, RUSAFANETO, E; TEIXEIRA, M. J. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. **Rev Assoc Méd. Bras.**, v. 55, n. 71, p. 75-81, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v55n1/v55n1a20.pdf>>. Acesso em 01 mar. 2010.

ARAÚJO, Thaís França de; GUIMARÃES, Dantieli Freitas; FERREIRA, Frederico Rogério; LUZ, João Carlos de Melo; SPINI, Vanessa Beatriz Monteiro Galassi. **Leptina e controle neuroendócrino do peso corporal**. 30/11/2009. Site Biblioteca de Ciências Médicas. Acesso em 05 jan. 2010.

ARAÚJO, D; SILVA, J. A; FRACETO, L. F. Leptina: o hormônio da obesidade. **Revista Eletrônica do Departamento de Química – UFSC**, 2006. Disponível em: <http://www.qmc.ufsc.br/qmcweb/artigos/colaboracoes/leptina.html>

ATES, Orhan; KELES, Mustafa; BILEN, Habip; KIZILTUNC, Ahmet; KOGER, Ibrahim; KOLACOGLU, Destan Nil; TURKELI, Mehmet; BAIKAL, Orhan. Increased serum levels of leptin in retinal vein occlusion. **Tohoku J. Exp. Med.**, v. 215, p. 373-76, 2008.

BALESTRERI, M; CZOSNYKA, M; CHATFIELD, D. A; STEINER, L. A; SCHMIDT, E. A; 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.**, v. 75, n. 1, p. 161-2, 2004.

BANKS, W. A; CLEVER, C. M; FARRELL, C. L. Partial saturation and regional variation in the blood-to-brain transport of leptin in normal weight mice. **Am J Physiol-Endoc M.** 2000; 278: E1158–E1165.

BATES, S. H; MYERS JÚNIOR, M. G. The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 14, p. 447-52, 2003 [PubMed].

BECKER, S; SCHNEIDER, W; KREUZ, W; JACOBI, G. et al. Post-trauma coagulations and fibrinolysis in children suffering from severe cerebro-cranial trauma. **Eur. J. Pediatr.**, v. 158, suppl3, p. s197-202, 1999.

BINDER, S; CORRIGAN, J. D; LANGLOIS, J. A. The public health approach to traumatic brain injury: an overview of CDC's research and programs. **J. Head Trauma Rehabil**, v. 20, p. 189-95, 2005.

BLUHER, S; MATZOROS, C. S. Leptin in reproduction. **Curr. Opin. Endocrinol. Obes.**, v. 14, n. 6, p. 458-64, dec. 2007 [PubMed].

BOGUSZEWSKI, C. L. Molecular heterogeneity of human GH: from basic research to clinical implications. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 26, n. 3: 274-288, 2003.

BRANDÃO, C.M.A; LOMBARDI, M. T; NISHIDA, S.K., HAUACHE O.M; VIEIRA, J.G.H.. Serum leptin concentration during puberty in healthy non-obese adolescents. **Braz J Med Biol Res.**, v. 36, n.10, 2003.

BRUNS JÚNIOR, J; HAUSER, W. A. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. **Epilepsia**, v. 44, Suppl. 10, 2003. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118867404/PDFSTART>>. Acesso em 10 mai. 2009.

CARVALHO, L. F. A; AFFONSECA, C. A; GUERRA, S. D; FERREIRA, A. R; GOULART, E. M. A. Traumatismo cranioencefálico grave em crianças e adolescentes. **Rev. bras. ter. intensiva** [online], v.19, n.1, p. 98, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v19n1/a13v19n1.pdf>>. Acesso em 12 nov. 2008.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Head injuries associated with motorcycle use-Wisconsin. **MMWR**, v. 43, n. 23, p. 429-31, 1994.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Traumatic brains injury** (TBI): prevention, control & elimination. 2004. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncpic/tbi/preve>. Acesso em 12 mai. 2009.

CHOROSTOWSKA-WYNIMKO, J.; R. PLYWACZEWSKI, R; JOŃCZAK, L; BEDNAREK, M; STĘPNIEWSKA, A; BOROWSKA, A; GORECKA, D. LEPTIN Measurement in urine is a reliable method of monitoring its secretion in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 58, Suppl. 5, p. 105-15, 2007.

CRISPIM, C. A; ZALCMAN, I; DÁTILLO, M; PADILHA H. G. E colaboradores. Relação entre sono e obesidade: uma revisão da literatura. **Arq Bras Endocrinol Metab** [online]., v.51, n.7, p. 1041-49, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v51n7/a04v51n7.pdf>> .Acesso em 04 abr. 2009.

DAMIANI, D; BAPTISTINI, B. C; DAMIANI, D. Impacto do traumatismo cranioencefálico nas funções adeno e neuroipofisárias. **RBM**, v. 44, n. 5, p. 186-91, Set./out. 2008. Disponível em: <http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3911>. Acesso em 01 mar. 2010.

DA ROCHA, A. B; SCHNEIDER, R. F; DE FREITAS, G. R; ANDRÉ, C. et al. 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, n. 10, p. 1234-42, 2006.

DA ROCHA, A. B; ZANONI, C; DE FREITAS, G. R; ANDRÉ, C. et al. Serum Hsp70 as an early predictor of fatal outcome after severe traumatic brains injury in males. **J. Neurotrauma**, v. 22, n. 9, p. 966-77, 2005.

DAWODU, S. T. **Traumatic brain injury**: definition, epidemiology, pathophysiology. 2003. Disponível em: <<http://www.emedicne.com/pmr/topic212.htm>>. Acesso em 12 mai. 2009.

DE KRUIJK, J. R; LEFFERS, P; MENHEERE, P. P. C. A; MEERHOFF, S. et al. Prediction of post-traumatic complaints after mild traumatic brain injury: early symptoms and biochemical markers. **J. Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 73, p. 727-32, 2002.

DE OLIVEIRA, C. O; REIMER, A. G; DA ROCHA, A. B; GRIVICICH, I. et al. Plasma Von Willebrand factor levels correlate with clinical outcome of severe traumatic brain injury. **J. Neurotruma**, v. 24, n. 8, 1331-8, 2007.

DIANO, S; HORVATH, T. L. Anticonvulsant effects of leptin in epilepsy. **J. Clin. Invest.** v. 118, p. 26-8, 2008 [PubMed].

DICOU, E; ATTOUB, S; GRESSENS, P. Neuroprotective effects of leptin in vivo and in vitro. **Neuroreport**. 2001;12:3947–3951 [PubMed].

EHRHARDT, R.A.; SLEPETIS, R.M.; BELL, A.W. et al. Maternal leptin is elevated during pregnancy in sheep. **Domestic Animal Endocrinology**. , v. 21, p. 85-96, 2001.

FAOUZI, M; LESHAN, R; BJORNHOLM, M; HENNESSEY, T; JONES, J; MUNZBERG, H. Differential accessibility of circulating leptin to individual hypothalamic sites. **Endocrinology**. 2007; 148:5414–5423 [PubMed].

FEITOZA, D. S.; FREITAS, M. C.; SILVEIRA, R. E. - Traumatismo crânio-encefálico: diagnósticos de enfermagem a vítimas atendidas em UTI. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 06, n. 02, 2004. Disponível em <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/fen>>. Acesso em 18/ de novembro de 2008>.

FERREIRA NOVO, F. C]. **Trauma**: você pode evitar. Fundação Carlos Chagas. Idéias em Trânsito, Janeiro 2007, p.1-6. Disponível em: <http://www.portalgeat.com/public_htm/Trauma_artigo_fcc.pdf>. Acesso em 26 jul. 2009.

FORTUNO, A; RODRIGUEZ, A; GOMEZ-AMBROSI, J; MUNIZ, P; SALVADOR, J; DIEZ, J; FRUHBECK, G. Leptin inhibits angiotensin II-induced intracellular calcium increase and vasoconstriction in the rat aorta. **Endocrinology**, v. 143, p. 3555-60, 2002 [PubMed].

FRIEDMAN, J. M; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, 763-70, 1998 [PubMed].

FUJITA, Y; MURAKAMI, M; OGAWA, Y; MASUZAKI, H; TANAKA, M; OZAKI, S; Nakao K, Mimori T. Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. **Clin Exp Immunol**. 2002;128:21–26 [PubMed].

GERTLER A. Development of leptin antagonists and their potential use in experimental biology and medicine. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 17, p. 372-78 2006 [PubMed].

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**. 23(3):560-67, 1995.

GREENBERG, D. A; AMINOF, R. J; SIMON, R. P. . **Neurologia clínica**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1996.

GUERRA, S. D; JANNUZZI, M. A; MOURA, A.D. Traumatismo cranioencefalico em pediatria. **J Pediatr.**, v. 75, suppl, s. 279-93, 1999.

GUO, Z. H; JIANG, H. Y; XU, X. R; DUAN, W. Z; Mattson MP. Leptin-mediated cell survival signaling in hippocampal neurons mediated by JAK STAT3 and mitochondrial stabilization. **J Biol Chem**. 2008;283:1754–1763 [PubMed].

GUSTAFSON, D. R; KARLSSON, C; SKOOG, I; ROSENGREN, L; LISSNER, L; BLENNOW, K. Mid-life adiposity factors relate to blood-brain barrier integrity in late life. **J. Intern. Med**. v. 262, n. 6, p. 643-50, 2007.

HARVEY, J; Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function. **Curr Opin Pharmacol**. 2007;7:643–647 [PubMed].

HEGYI, K; FULOP, K; KOVACS, K; TOTH, S; FALUS A. Leptin-induced signal transduction pathways. **Cell Biol. Int**. v. 28, p. 159-69, 2004 [PubMed].

HEIMAN, M. L; AHIMA, R. S; CRAFT, L. S; SCHONER, B; STEPHENS, T. W; FLIER, J. S. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. **Endocrinology**, v. 138, p. 3859-63, 1997.

HERMANN, M; CURIO, N; JOST, S; GRUBICH, C. et al. 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, n. 1, p. 95-100, 2001.

HOWARD, J. K; LORD, G.M; MATARESE, G; VENDETTI, S; GHATEI, M. A; RITTER, M. A; LECHLER, R. I; BLOOM, S. R. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. **J Clin Invest**. 1999;104:1051–1059 [PubMed].

INGEBRIGTSEN, T; ROMMER, B. Biochemical serum markers of traumatic brain injury. **J. Trauma**, v. 52, n. 4, p. 798-808, 2002.

JULLIARD, A. K; CHAPUT, M. A; APELBAUM, A; AIME, P; MAHFOUZ, M; DUCHAMP, Viret P. Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation. **Behav Br Res**. 2007;183:123–129.

KARMIRIS, K; KOUTROUBAKIS, I. E; KOUROUMALIS, E. A. Leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin--implications for inflammatory bowel disease. **Mol. Nutr. Food. Res.**, v. 52, n. 8, p. 855-66, aug. 2008 [PubMed].

KITABCHI, Abbas E; UMPIERREZ, Guillermo E. Changes in Serum Leptin in Lean and Obese Subjects with Acute Hyperglycemic Crises. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 6, 2593-96, June 2003.

LU, J.N; PARK C. S; LEE, S. K; SHIN, D. W; KANG, J. H. Leptin inhibits 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced cell death in SH-SY5Y cells . **Neurosci Lett**. 2006;407:240–243 [PubMed].

KOIZUMI, Maria Sumie; ARAÚJO, Giane Leandro de. Escala de Coma de Glasgow – subestimação em pacientes com respostas verbais impedidas. **Acta Paul Enferm** 2005;18(2):136-42. Acesso em: <<http://www.scielo.br/pdf/ape/v18n2/a04v18n2.pdf>>. Acesso em 12 mai. 2009.

KOIZUMI, M. S; LEBRAO, M. L; MELLO-JORGE, M. H. P; PRIMERANO, V. Morbimortalidade por traumatismo crânio-encefálico no município de São Paulo, 1997. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** [online], v. 58, n. 1, p. 81-9, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v58n1/1262.pdf>>. Acesso em 15 nov. 2008.

KURRIMBUX, D; GAFFEN, Z; FARRELL, C. L; MARTIN, D; THOMAS, S. A. The involvement of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers in the distribution of leptin into and out of the rat brain. **Neurosci.**, v. 123, p. 527-36 2004.

LAM, N. Y; RAINER, T. H; CHAN L. Y; JOYNT, G. M. et al. Time course of early and late changes in plasma DNA in trauma patients. **Clin. Chem**, v. 49, n. 8, p. 1286-91, 2003.

LIAO, Y. Y; CHEN, N; CHUU, D.S. Alignment and orientation of absorbed dipole molecules. **Phys. Rev.**, B 70, v. 233, n.410, 2004 [PubMed].

LO, Y. M; RAINER, T. H; CHAN, L. Y; HJELM, N. M. et al. Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients. **Clin Chem**, v. 46, n. 3, p.319-23, 2000.

MARSHAL L. F; MARSHALL, S. B; KLAUBER, M. R; VAN BERKUM, Clark M. et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. **J. Neurosurg**, v. 75, suppl:S14-20, 1991.

MARSHALL, L.F. Head injury: recent past, present and future. **Neurosurgery.**, v. 47: 546-61, 2000.

MATARESE, G; PROCACINI, C; DE ROSA, V. The intricate interface between immune and metabolic regulation: a role for leptin in the pathogenesis of multiple sclerosis. **J. Leukoc. Biol.**, v. 84, n. 4, p. 893-9, oct. 2008 [PubMed].

MELO, J. R. T; OLIVEIRA FILHO, J; SILVA, R. A; MOREIRA JUNIOR, E. D. Fatores preditivos do prognóstico em vítimas de trauma cranioencefálico. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** [online], v. 63, n.4, p. 1054-57, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v63n4/a26v63n4.pdf>>. Acesso em 12 mai. 2009.

MENDOLICCHIO, G. L; RUGGERI, Z. M. New perspectives on von Willebrand factor functions in hemostasis and thrombosis. **Semin Hemato.**, v. 42, n. 1, p. 5-14, 2005.

MORASH, B; LI, A; MURPHY, P. R; WILKINSON, M; UR, E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. **Endocrinology**. V. 140, p. 5995-98, 1999 [PubMed].

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, n. 12, p. 2669-74, 2002..

NARAYAN, R. K. Hypothermia for traumatic brain injury: a good idea proved ineffective. **N Engl J Med.**, v. 344, p. 602-3, 2001.

NEGRÃO, A. B; LICINIO, J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online], v. 44, n. 3, p. 205-14 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v44n3/10926.pdf>>. Acesso em 12 mai. 2009.

NITRINI, R; BACHESCHI, L. A. **A Neurologia que todo médico deve saber**. Maltese: 1993.

NATIONAL INSTITUTES HEALTH (NIH). Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons with Traumatic Brain Injury. **JAMA** 1999;282(10):974-83.

OLIVEIRA, C. O. **Análise do fator Von Willebrand em pacientes com traumatismo crânio-encefálico**. Dissertação [Mestrado em Diagnóstico Genético e Molecular]. Canoas: ULBRA, 2006. Universidade Luterana do Brasil. Canoas, 2006.

OLIVEIRA, C. O; IKUTA, N; REGNER, A. Biomarcadores prognósticos no traumatismo crânio-encefálico grave. **Rev Bras Ter Intensiva.**, v. 20, n. 4, p. 411-21, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v20n4/v20n4a15.pdf>>. Acesso em 04 abr. 2009.

OLIVEIRA, S. G; WIBELINGER, L. M; LUCA, R. D. **Traumatismo cranioencefálico**: uma revisão bibliográfica. 27/09/2005. Site Fisioweb Wgate. Disponível em: <http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaude/fisioterapia/neuro/traumatismo_tce.htm>. Acesso em 05 de dezembro de 2008.

OOMURA, Y; HORI, N; SHIRAIISHI, T; FUKUNAGA, K; TAKEDA, H; TSUJI, M; MATSURIHIYA, T; ISHIBASHI, M; AOU, S; LI, X. L; KOHNO, D; URAMURA, K; SOUGAWA, H; YADA, T; WAYNER, M. J; SASAKI, K. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. **Peptides**. 2006;27:2738–2749 [PubMed].

PECLAT, K. C. Traumatismo cranioencefálico. 26/01/2004. Site Fisioweb. Disponível em: <http://www.wgate.com.br/conteudo/medicinaesaudefisioterapia/variedades/trauma_a_cranio.htm>. Acesso em 02 set. 2009.

PELINKA, L. E; HERTZ, H; MAURITZ, W; HARADA, N. et al Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: clinical and experimental findings. **Shock**, v. 24, n. 2, p. 119-23, 2005.

PELINKA, L. E; TOEGEL, E; MAURITZ, W; REDL H. Serum S 100B: a marker of brain damage in traumatic brain injury with and without multiple trauma. **Shock**, v. 19, n. 3, p. 195-200, 2003.

PETZOLD A; GREEN, A. J; KEIR, G; FAIRLEY S. et al. 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, n. 12, p. 2705-10, 2002.

PINEDA, J. A; WANG, K. K; HAYES, R. L. Biomarkers of proteolytic damage in traumatic brain injury. **Brain Phatol**, v. 14, p. 202-09, 2004.

PITTET, J. F; LEE, H; MORABITO, D; HOWARD, M. B. et al. Serum levels of Hsp 72 measured early after trauma correlate with survival. **J Trauma.**, v, 52, n. 4, p. 611-7, 2002.

PORTO, E. F; LEITE, J. R. O; SANTOS, A. Z. Variáveis preditoras de mortalidade em pacientes com traumatismo crânio encefálico na terapia intensiva. **Revista Neurociências**, v.15 n.1, p. 22-6, jan/mar, 2007. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2007/RN%2015%2001/Pages%20from%20RN%2015%2001-3.pdf>>. Acesso em 02 set. 2009.

RAABE, A; GROLMS, C; SORGE, O; ZIMMERMANN M. et al. Serum S-100B protein in severe head injury. **Neuro-surgery**, v. 45, n. 3, p. 477-83, 1999.

RAABE, A., SEIFERT, V. Protein S100B as a serum marker of brain damage in severe healt injury: preliminary results. **Neurosurg Rev.**, v.23, p. 136-38, 2000.

REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO. **Traumatismo cranioencefálico**. Site institucional Rede Sarah. s/d. Seção: Informações sobre doenças tratadas. Disponível em: <http://www.sarah.br/paginas/doencas/po/p_07_traumatismo_cranioence.htm>. Acesso em 27 set. 2009.

REGNER, A; KAUFMANN, 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, n. 4, 691-4, 2001.

REIS, André F; LIRANDA, Walkiria L; CHACRA, Antônio R. Esteróides sexuais e leptinemia em homens. **Ar. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 42, n. 2, p. 146-50, 1998.

ROMERO, C. E. M; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Rev. Nutr. [online]**, v.19, n.1, p. 85-91, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rn/v19n1/28802.pdf>>. Acesso em 04 abr. 2009.

RUSSO, V. C; METAXAS, S; KOBAYASHI, K; HARRIS, M; WERTHER, G. A. Antiapoptotic effects of leptin in human neuroblastoma cells. **Endocrinology**, v. 145, p. 4103-12, 2004 [PubMed].

SÁNCHEZ, J. C. Perfil fisiológico de la leptina. **Colombia Médica**, v.36, n.1, p. 50-59, jan. mar. 2005. Disponível em: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol36No1/cm36n1a8.pdf>. Acesso em 05 jan. 2010.

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, n. 6, p. 1229-34, 2004.

SCHRODER, H. K. **Mortalidade intra-hospitalar em pacientes com trauma crânio-encefálico grave**: um estudo de coorte com 748 pacientes. Trabalho Conclusão de Curso [Medicina]. Florianópolis: UFSC, 2005. Universidade Federal de Santa Catarina. Disponível em: <<http://www.bibliomed.ccs.ufsc.br/CM0558.pdf>>. Acesso em 04 set. 2009.

SCHWARTZ, M.W; SEELEY, R. J; CAMPFIELD, L. A; BURN, P; BASKIN, D. G. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. **J Clin Invest**. 1996;98:1101–1106 [PubMed].

SIGNORE, A. P; ZHANG, F; ZHONGFANG, W e colaboradores. Leptin Neuroprotection in the Central Nervous System: Mechanisms and Therapeutic Potentials. **J Neurochem.**, v. 106, n. 5, 1977-90, 2008 September.

SHIBATA, Masaru; taniguchi, Keisuke. Merger of binary neutron stars of unequal mass in full general relativity. **Phys. Rev. D**, v. 68, n. 8. 2003 [PubMed].

SHIH-Cheng Liao; MING-Been Lee; YUE-Joe Lee; TIEN-Shang Huang. Hyperleptinemia in Subjects With Persistent Partial Posttraumatic Stress Disorder After a Major Earthquake. **Psychosomatic Medicine**, v. 66, p. 23-8, 2004.

SMITH, S. S.; WINKLER, P. A. Traumatismos Cranianos. In: UMPHRED, Darcy Ann. **Fisioterapia Neurológica**. 2.ed. São Paulo: Manole, 1994.

STEUDEL, W.I; CORTBUS, F; SCHWEEDTFEGER, K. Epidemiology and prevention of fatal head injuries in Germany: trends and the impact of the reunification. **Acta Neurochir**, v. 147, p. 231-42, 2005.

STOKES, M. Neurologia para fisioterapeutas. Premier. São Paulo: 2000.

TANG, B. L. Leptin as a neuroprotective agent. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 368, n. 2, p. 181-5, 2008.

TEASDALE, G; JENNET, B. Assesment of coma and impaired consciousness, a practical scale. **Lancet**, v. 7872, p. 81-4, 1974.

TIEVES, Kelly S; YANG, Hongyan; LAYDE, Peter. The epidemiology of traumatic brain injury in Wisconsin, 2001. **Wisconsin Medical Journal**, v. 104, p. 22-25, 2005. Disponível em: <http://www.wisconsinmedicalsociety.org/_WMS/publications/wmj/issues/wmj_v104n2/Tieves.pdf>. Acesso em 10 mai. 2009.

TOSCHLOG, E.A., MacELLIGOT, J., SAGRAVES, S.G., SCHENARTS, P.J., BARD, M.R., GOETTLER, C.E., ROTONDO, M.F., SWANSON, M.S. (2003). The relationship of injury severity score and Glasgow coma score to rehabilitative potential in patients suffering traumatic brain injury. **Am Surg**. **69**: 491-98.

VALÉRIO, A; DOSSENA, M; BERTOLOTTI, P e colaboradores. Leptin Is Induced in the Ischemic Cerebral Cortex and Exerts Neuroprotection Through NF-KB/c-Rel-Dependent Transcription. **Stroke**, v. 40, p.610-617, 2009.

VOS, P.E; VERBEEK, M. M. Brain specific proteins in serum: do they reliably reflect brain damage? **Shock**, v. 18, p. 481-82, 2002.

VOS P. E; LAMERS, K. J; HENDRIKS, J. C. VAN HAAREN, M. et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. **Neurology**, v. 62, n. 8, p. 1303-10, 2004.

ZANG, F; CHEN, J. Leptin protects hippocampal CA1 neurons against ischemic injury. **J Neurochem.**, v. 107, n. 2, p. 578-87, 2008 October.

ZHANG, F; WANG, S; SIGNORE, A. P; CHEN, J. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. **Stroke**, v. 38, p. 2329-36, 2007 [PubMed].

ZINK, B. J. Traumatic brain injury outcome: concepts for emergency care. **Ann Emerg Med**. V. 37, n. 3, p. 318-32, 2001.

ZYGUN, D. A; LAUPLAND, K. B; HADER, W. J; KORTBEEK, J. B; FINDALY, C; DOIG, C. J. HAMEED, S. M. Severe traumatic brain injury in a large Canadian health region. **Can. J. Neurol. Sci**, v. 32, n. 1, p. 87-92, 2005 [resumo]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825552>>. Acesso em 10 mai. 2009.

WANG, Y. H; HUANG, T. S; LIANG, H. W; SU, T. C, et al. Fasting serum levels of adiponectin, ghrelin, and leptin in men with spinal cord injury. **Arch Phys Med Rehabil.**, v. 86, n. 10, p. 1964-8, 2005.

WENG, Z; SIGNORE, A. P; GAO, Y; WANG, S; ZHANG, F; HASTINGS, T; YIN, X. M; CHEN, J. Leptin protects against 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic cell death via mitogen-activated protein kinase signaling. **J. Biol. Chem**. V. 282, p. 34479-91, 2007 [PubMed].

WOERTGEN, C; ROTHOERL, R. D; METZ, C; BRAWANSKI, A. Comparison of clinical, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. **J. Trauma**, v. 47, n. 6, p. 1126-30, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Injuries and trauma prevention: neurotrauma**. 2005. Disponível em: <http://who.int/violence_injury_prevention/en/>. Acesso em 15 jul. 2009.

YANO, S; MORIOKA, M; FUKUNAGA, K; KAWANO, T; HARA, T; KAI, Y; HAMADA J; MIYAMOTO, E; USHIO, Y. Activation of Akt/protein kinase B contributes to induction of ischemic tolerance in the CA1 subfield of gerbil hippocampus. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, v. 21, p. 351-60, 2001 [PubMed].

YOKOTA, H; NAOE, Y; NAKABAYASHI, M; UNEMOTO, K. et al. Cerebral endothelial injury in severe head injury: the significance of measurements of serum thrombomodulin and the Von Willebrand factor. **J. Neurotraum**, v. 19, n. 9, p. 1007-15, 2002.

YURGEL CV; IKUTA, N; BRONDANI DA ROCHA, A; LUNGE, V. R. et al. Role of plasma DNA as a predictive marker of fatal outcome following severe head injury in males. **J. Neurotrauma**, v. 24, n. 7, p. 1172-81, 2007.

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](#)