



**CURSO DE MEDICINA**

**ISABELLA ASSUNÇÃO SANTOS DE SOUZA**

**A PROTEÍNA FIBRILAR ÁCIDA DA GLIA COMO FATOR PREDITOR DE MAU  
PROGNÓSTICO NO TCE GRAVE: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR - BA**

**2023**

Dedico à garotinha de seis anos que disse  
em sua formatura de ABC que seu maior  
sonho era ser “doutora e médica”.  
(Estamos quase lá).

## **AGRADECIMENTOS:**

Primeiramente aos meus pais, por me ensinarem que é possível sonhar e por todo o esforço dedicado para que eu possa manter meus estudos.

Ao meu orientador, Raimundo Fernandes, que me acompanha desde as tutorias do segundo semestre, sempre me ensinando muito, aos meus co-orientadores, Ernest e Ana Cristina por me estimularem e me ensinarem a almejar mais sempre, e a minha tutora, Mary Gomes, por ser tão paciente e cuidadosa, obrigada a todos pelas horas gastas em reuniões de Zoom e Meets para que esse trabalho pudesse chegar a sua forma final.

Aos meus amigos por todas as risadas, lágrimas, e consolos que me proporcionaram quando mais precisei.

Aos livros e às músicas por me proporcionarem acolhimento e uma fuga da realidade quando precisei descansar.

A todos aqueles que me apoiaram e acreditaram em mim em algum momento dessa jornada.

A minha irmã Iasmim (Chiquita), por ser meu suporte emocional mesmo a distância e por paciente para cuidar dos detalhes que eu já não via mais.

E a todos que me ajudaram nesse trabalho de alguma forma, seja ouvindo minhas reclamações ou me ajudando a traduzir uma tabela.

## EPÍGRAFE:

*“Eu disse a uma amiga:*

*- A vida sempre superexigiu de mim.*

*Ela disse:*

*- Mas lembre-se de que você também superexige da vida.*

*Sim”.*

*(Clarice Lispector)*

## RESUMO:

**Introdução:** Traumatismo cranioencefálico (TCE) é definido como qualquer agressão traumática que cause lesão anatômica ou comprometimento funcional de: couro cabeludo, crânio, meninges, encéfalo ou de vasos da região craniana. Já a proteína fibrilar ácida da glia (GFAP - Glial fibrillary acidic protein) é um filamento monomérico intermediário de proteína presente no citoesqueleto dos astrócitos, sendo liberada após a morte dessas células, além do mais e não sendo encontrada rotineiramente no sangue periférico em situações que não estejam relacionadas a lesão do tecido encefálico. **Objetivo:** Avaliar, a partir da literatura científica, a utilização do GFAP como fator preditor de mau prognóstico no TCE grave. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática utilizando-se os descritores “traumatismo cranioencefálico”, “proteína glial fibrilar ácida”, “prognóstico” e seus sinônimos encontradas no DeCS e MeSH em inglês e português nas plataformas PubMed, Scielo, BVS, Embase e Lilacs de 2000 a 2022. Foram incluídos estudos de coorte que utilizaram seres humanos vítimas de TCE, com idade maior do que 15 anos e com avaliação do prognóstico após 6 meses. **Resultados:** Foram encontrados 171 estudos, dos quais 5 foram selecionados para a revisão. Foram incluídos 405 pacientes, dos quais 146 vieram a óbito, 211 tiveram desfecho desfavorável e 146 tiveram desfecho favorável. A mediana da dosagem sérica do GFAP dos pacientes que tiveram desfecho desfavorável variou de 0,0123 ng/mL a 2.19 ng/mL. **Conclusão:** Conclui-se que existe uma correlação direta entre o nível de GFAP e um desfecho desfavorável após 6 seis meses no TCE grave.

Palavras-chave: TCE grave. GFAP. Mau prognóstico.

## ABSTRACT:

**Introduction:** Traumatic brain injury (TBI) is defined as any traumatic insult that causes anatomical injury or functional impairment of the scalp, skull, meninges, brain, or cranial vessels. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is a monomeric intermediate filament protein found in the cytoskeleton of astrocytes, released after the death of these cells, and not typically found in peripheral blood in situations unrelated to brain tissue injury. **Objective:** To evaluate the use of GFAP, using scientific literature, as a predictor of poor prognosis in severe TBI. **Methods:** A systematic review was conducted using the descriptors "traumatic brain injury," "glial fibrillary acidic protein," "prognosis," and their synonyms found in DeCS and MeSH in English and Portuguese on platforms such as PubMed, Scielo, BVS, Embase, and Lilacs from 2000 to 2022. Cohort studies that included human TBI victims aged over 15 years with prognosis assessment after 6 months were included. **Results:** A total of 171 studies were found, of which 5 were selected for review. The review included 405 patients, with 146 fatalities, 211 experiencing an unfavorable outcome, and 146 with a favorable outcome. The patients with unfavorable outcome median serum GFAP levels ranged from 0.0123 ng/mL to 2.19 ng/mL. **Conclusion:** It is concluded that there is a direct correlation between GFAP levels and an unfavorable outcome after 6 months in severe TBI.

Keywords: Severe TBI. GFAP. Poor prognosis.

**ISABELLA ASSUNÇÃO SANTOS DE SOUZA**

**A PROTEÍNA FIBRILAR ÁCIDA DA GLIA COMO FATOR PREDITOR DE MAU  
PROGNÓSTICO NO TCE GRAVE: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escolha Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação parcial do 4º ano no curso de medicina.

Orientador: Raimundo Nonato Ribeiro Fernandes

Coorientador: Ernest Joseph Barthélemy, Ana Cristina Veiga Silva

**SALVADOR - BA**

**2023**

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	8
2	<b>OBJETIVO</b> .....	11
3	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	12
4	<b>MÉTODOS</b> .....	15
4.1	<b>Desenho de estudo:</b> .....	15
4.2	<b>Protocolo e registro:</b> .....	15
4.3	<b>Crítérios de elegibilidade:</b> .....	15
4.3.1	Crítérios de inclusão:.....	15
4.3.2	Crítérios de exclusão: .....	15
4.4	<b>Fontes de informação e estratégia de busca:</b> .....	15
4.5	<b>Identificação e seleção dos estudos:</b> .....	15
4.6	<b>Itens e extração dos dados:</b> .....	16
4.7	<b>Síntese de dados:</b> .....	16
5	<b>RESULTADOS</b> .....	15
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	21
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	24
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	25
	<b>ANEXOS</b> .....	28

## 1 INTRODUÇÃO

Traumatismo cranioencefálico (TCE) é definido como qualquer agressão traumática que cause lesão anatômica ou comprometimento funcional de: couro cabeludo, crânio, meninges, encéfalo ou de vasos da região craniana <sup>1</sup>, o dano primário - aquele que é provocado pelo trauma propriamente dito, como fraturas, lesão axonal difusa, lacerações durais e concussões - pode ainda evoluir para lesões secundárias, as quais decorrem de processos pós-trauma que colaboram para a morte celular, como a hipóxia, hipotensão, hipertensão intracraniana e distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos <sup>2,3</sup>. Conforme a pontuação na escala de coma de Glasgow com avaliação da resposta pupilar (ECGp), O TCE pode ser classificado em leve (13-15), moderado (9-12) ou grave (3-8) de acordo com a abertura ocular, respostas verbal e motora e reatividade pupilar, destacando que esta última subtrai pontos, conforme pode ser visto no Anexo A. O TCE ocorre principalmente em situações de acidentes de trânsito – sendo que boa parte é por acidentes ciclísticos e motociclísticos –, agressões físicas, quedas, lesões por armas de fogo, suicídio, dentre outros, sendo a maior causa de morte e incapacidade por trauma em adultos, principalmente indivíduos com menos de 45 anos, por todo o mundo <sup>1,2,4,5</sup>.

No Brasil, a média anual de internações associadas ao TCE entre os anos de 2008 e 2019 foi de 131.014,83, totalizando 1.572.178 internações neste período de doze anos. Durante esse mesmo intervalo, a incidência média de internações foi de 65,54 por 100 mil habitantes, sendo mais baixa na região do Nordeste (61,75)<sup>1</sup>. A incidência média de casos de TCE no Brasil é baixa, em comparação com as estimativas globais de 200 casos/100 mil habitantes e com a da região latino-americana de 909/100 mil habitantes, sendo importante ressaltar ainda que se acredita que haja uma subestimação das médias brasileiras devido à subnotificação<sup>2</sup>. Em termos de custo, durante os anos 2010 ao ano de 2019, foram gastos 1.647.116.576,99 reais com internações hospitalares por TCE, um gasto médio de 1.576,08 reais por internação <sup>1</sup>. Além disso, o TCE impacta significativamente o sistema previdenciário brasileiro, sendo o acidente de trabalho mais comum. No ano 2000, identificou-se um gasto de cerca de 8,5 milhões de reais e meio milhão de dias perdidos de trabalhos em decorrência do TCE por acidente de trabalho<sup>6</sup>. Ademais, de 2001-2007, a maior parte dos diagnósticos foram lesões difusas (36,3%) e as causas mais frequentes de TCE foram quedas (35%), acidentes de trânsito (31%) e agressões (8%), sendo importante reforçar aqui que a porcentagem de quedas é maior do que a de acidentes de trânsito porque alguns eventos, como queda de bicicleta e de motocicleta, muitas vezes são classificados como queda e não como acidente de trânsito <sup>7</sup>.

As taxas de incidência de TCE são mais altas nos indivíduos do sexo masculino - tendo incidência média de 103,3 para homens em comparação a 28,83 para mulheres entre os anos de 2008 e 2019, seguidos por adultos mais jovens (20 a 39 anos), sendo que esses são expressivos por conta do maior risco comportamental, principalmente no trânsito. Já a taxa de mortalidade é mais elevada no sexo masculino e nas faixas etárias acima de 80 anos - por conta da maior fragilidade fisiológica natural desse grupo<sup>1,2</sup>. Estudos demonstram que as taxas de letalidade e mortalidade das hospitalizações por TCE são mais altas do que de doenças cerebrovasculares, neoplasias e Diabetes Mellitus<sup>7</sup>. Assim, tendo em vista o importante impacto causado pelo TCE não somente na economia, mas também na vida das vítimas, é de extrema importância o estudo de achados pré-clínicos, como os biomarcadores e exames de imagem, que podem ser traduzidos na melhora do prognóstico dos pacientes, de forma que a tomada de decisão pela equipe médica possa ter um maior direcionamento e, portanto, maior eficiência.

Atualmente, utiliza-se a ECGp e exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética como guias para as intervenções terapêuticas apropriadas. Entretanto, essas ainda não são suficientes, principalmente por não refletirem os status patofisiológicos e morfológicos da lesão cerebral que traduzem o real estado da lesão cerebral, sobre como ela está a afetar o sistema e a agir<sup>8</sup>. A partir daí que surge a importância dos biomarcadores periféricos, definidos como características mensuráveis que servem como indicadores de processos patológicos e que são capazes de demonstrar não somente a severidade e a progressão das lesões, mas também a resposta ao tratamento e o prognóstico do paciente, permitindo melhores decisões no momento de escolha da terapia que será utilizada por cada paciente, como por exemplo o GFAP.

A proteína fibrilar ácida da glia (GFAP - Glial fibrillary acidic protein) é um filamento monomérico intermediário de proteína presente no citoesqueleto dos astrócitos, células da glia presentes no sistema nervoso central, sendo liberada após a morte dessas células, além do mais, por não ser encontrada rotineiramente no sangue periférico em situações que não estejam relacionadas a lesão do tecido encefálico, torna-se uma candidata ideal para o acompanhamento das lesões dos pacientes com TCE, permitindo assim o rastreamento do status patológico do paciente de uma maneira mais acurada<sup>9</sup>.

Diante desse contexto, é válido e pertinente realizar uma revisão sistemática sobre a associação entre a quantidade da GFAP no sangue periférico, a extensão da lesão neuronal, como em um TCE grave, e, a um pior prognóstico, tanto por permitir uma ampliação do conhecimento sobre a aplicabilidade do GFAP, bem como por incitar a sua utilização no cotidiano dos centros de

trauma, possibilitando que haja um acompanhamento em tempo real da lesão, da resposta às diferentes terapias e do provável desfecho final do paciente, permitindo uma visão mais ampla para o profissional no momento da tomada de decisões.

## **2 OBJETIVO**

Avaliar, a partir da literatura científica, a utilização do GFAP como fator preditor de mau prognóstico no TCE grave.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

O traumatismo cranioencefálico pode ser definido como “qualquer lesão decorrente de um trauma externo, que tenha como consequência alterações anatômicas do crânio, como fratura ou laceração do couro cabeludo, bem como o comprometimento das meninges, encéfalo ou seus vasos, resultando em alterações cerebrais, momentâneas ou permanentes, de natureza cognitiva ou funcional”, sendo um dos traumas mais atendidos em serviços de emergência<sup>10</sup>. Quanto à morfologia, o TCE pode ser classificado em: fraturas de crânio - que por sua vez pode ser da convexidade ou da base do crânio - e lesões intracranianas - as quais podem ser focais, tal como hematoma epidural, ou difusas, como concussão e lesão axonal difusa (LAD). O TCE é definido como grave conforme a escala de coma de Glasgow através da avaliação da abertura ocular, resposta verbal e resposta motora, sendo definido como grave quando se pontua oito pontos ou menos<sup>11</sup>. Apesar da sua alta incidência, muitas vítimas do TCE precisam lidar com as consequências do dano neurofisiológico como invalidez, prejuízo em atividades físicas, sociais, além do dano emocional, justamente por ser uma patologia multifacetada<sup>5</sup>.

Conforme a agência americana Food and Drug Administration (FDA), biomarcadores são características definidas que são mensuradas e utilizadas como indicadores de processos biológicos, patológicos ou resposta a uma intervenção, incluindo intervenções terapêuticas. Para que uma substância possa ser considerada como tal, é necessário definir certos parâmetros como: janela de uso, contexto a ser utilizado, uso biológico racional, confiabilidade e como as intervenções causam alterações em seus níveis. Além disso, os biomarcadores possuem múltiplas utilidades, podendo ser utilizado para o diagnóstico (detectar presença de determinada patologia), o prognóstico (correlacionar os níveis com o desfecho final do paciente), o valor preditivo (prever a resposta a uma terapia específica), além de permitir a estratificação do paciente, bem como uma melhor tomada de decisões<sup>12</sup>.

Os astrócitos são células da glia cuja função envolve sustentação neuronal, isolamento de sinapses, controle dos níveis de potássio extraneuronal, recaptção de neurotransmissores, armazenamento de glicogênio, função fagocítica em caso de degeneração de sinapses, secreção de fatores neurotróficos importantes para os neurônios, além de ocupar espaços lesionados, como uma “cicatriz”<sup>13</sup>. A proteína fibrilar glial ácida (GFAP) é uma proteína altamente regulada, sendo o principal filamento intermediário presente nos astrócitos. Sua expressão pode ser estimulada por situações como lesões cerebrais e doenças neurodegenerativas e vasculares, como demências e acidentes vasculares encefálicos (AVE), respectivamente, além disso ela é induzida de maneira mais intensa em indivíduos idosos. Um estudo conduzido na Dinamarca

mostrou que os valores séricos do GFAP em indivíduos saudáveis variaram de 25-136 ng/L, 34-242 ng/L, e 5-438 ng/L para as faixas etárias 20-39, 40-64, e 65-90 anos, respectivamente<sup>14</sup>. Podendo ser dosado através de métodos como o ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Apesar de os astrócitos estarem presentes somente no sistema nervoso central, o GFAP também é encontrado em células da glia periféricas, como na glia entérica e nas células de Schwann, entretanto é especulado que existem diferenças estruturais entre as moléculas de GFAP centrais e periféricas. Quanto a função do GFAP, essa permanece desconhecida, apesar de a proteína estar envolvida na estrutura e função do citoesqueleto dos astrócitos. Em 1995 e 1996, foram realizados alguns estudos com camundongos em que o gene de GFAP foi deletado de suas células tronco, entretanto eles cresceram saudáveis e férteis, acredita-se que pelo efeito compensatório da vimentina, um outro filamento intermediário<sup>9</sup>.

Os astrócitos estão envolvidos em uma série de patologias que acometem o sistema nervoso central, como traumas, isquemia e doenças neurodegenerativas. Essas células costumam passar por um processo conhecido como gliose reativa/astrogliose, em que ocorre a alteração da aparência celular, como por exemplo a hipertrofia, provocando o típico edema cerebral, comum em caso de lesões cerebrais<sup>9,15</sup>. Durante esse fenômeno, há aumento dos filamentos intermediários, como o GFAP e a vimentina<sup>9</sup>. Um estudo demonstrou uma correlação positiva entre os níveis de GFAP com características do trauma, como aceleração linear média, energia e tempo de contato, o que corrobora a ideia de que o GFAP pode usar para graduar a severidade da lesão<sup>15</sup>.

Atualmente, exames de imagem que podem visualizar as lesões cerebrais, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), são utilizados como preditores do prognóstico dos pacientes que sofrem um TCE. Recentemente a FDA aprovou a utilização do GFAP e da UCH-L1 (hidrolase ubiquitina C-terminal) como auxiliares na decisão médica de solicitação de uma TC ou uma RM para paciente que possuem um TCE leve. O uso do GFAP como preditor de prognóstico ainda é pouco estudado. Algumas pesquisas trazem como possíveis desfechos a morte, desfecho desfavorável e recuperação incompleta em seis meses, sendo que esses podem ser classificados através da Glasgow Outcome Scale – Extended, que pode ser visualizado no anexo B<sup>16</sup>. Essa escala é aprovada pela FDA para avaliar o prognóstico do paciente após o trauma, sendo que os pacientes podem ser agrupados em oito categorias: morto, estado vegetativo, incapacidade severa inferior, incapacidade severa superior, incapacidade moderada inferior, incapacidade moderada superior, boa recuperação inferior e boa recuperação superior. Tal divisão é feita com base no grau de dependência do paciente,

envolvendo questões sobre necessidade de um cuidador dentro e fora de casa, atividade laboral e atividade social<sup>17</sup>.

Existem ainda ferramentas que através de determinados parâmetros permitem o cálculo do prognóstico do paciente, a exemplo da calculadora do grupo International Mission for Prognosis and Analysis of Clinic Trials in TBI (IMPACT), o qual é focado no desenvolvimento de pesquisas e ferramentas relacionados ao prognóstico e o tratamento do TCE. Tal calculadora permite a predição do possível desfecho do paciente conforme parâmetros clínicos – como: idade, GCS, fotoreatividade das pupilas, presença de hipotensão, presença de hipóxia –, de imagem – como: classificação de Marshall na TC – uma escala que permite a definição de lesões focais ou difusas em uma tomografia através da observação de determinados padrões, que pode ser vista no anexo C –, visualização de massa epidural, presença de hemorragia subaracnóidea –, e laboratoriais – como: nível sérico de hemoglobina e glicemia<sup>18</sup>.

Além disso, o estudo de Mahan *et al* (2019), demonstrou uma maior correlação entre o GFAP e o resultado da TC de pacientes que sofreram TCE do que os outros biomarcadores S100B (proteína B de ligação ao cálcio) e UCHL-1, demonstrando a sua capacidade em prever o resultado do exame, o que é útil, principalmente no TCE leve, no qual as alterações podem ser mínimas e imperceptíveis a priori. Entretanto, a importância desse achado para o TCE grave se relaciona com o objetivo da presente revisão, uma vez que reforça o poder do GFAP como uma ferramenta preditora<sup>19</sup>.

Por fim, alguns estudos indicam a correlação entre a mensuração do GFAP no primeiro dia e o desfecho em seis meses principalmente, sendo essa correlação maior quando o desfecho é morte ou um GOS-E baixo (2-4)<sup>16</sup>.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho de estudo:**

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos de coorte que terá como base as diretrizes do protocolo Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA).<sup>20</sup>

### **4.2 Protocolo e registro:**

Em andamento.

### **4.3 Critérios de elegibilidade:**

#### **4.3.1 Critérios de inclusão:**

Coortes que avaliaram o prognóstico de pacientes com TCE grave através da mensuração sérica do GFAP e que correlacionam a gravidade da lesão com os níveis séricos de GFAP de 2000 a 2022, nos idiomas português e inglês. Tais artigos foram realizados com seres humanos vítimas de TCE. Idade maior do que 15 anos. Estudos com avaliação do prognóstico após 6 meses.

#### **4.3.2 Critérios de exclusão:**

Artigos que avaliam somente pacientes com TCE leve e/ou moderado; artigos que não fazem a separação dos pacientes pelo tipo de TCE; artigos que não utilizam a Curva de Roc para avaliação de desfecho; estudos com menos de 15 participantes; estudos que não atendam a qualidade metodológica de 70% conforme a Avaliação de Viés dos Estudos Tipo Coorte Escala Newcastle-Ottawa (NCO) (Quadro 2).

### **4.4 Fontes de informação e estratégia de busca:**

A busca foi guiada pela seguinte pergunta “o nível sérico de GFAP é um preditor de mau prognóstico no TCE grave?”. Foi realizada uma busca nas bases de dados do PUBMED, Scielo, BVS e Embase. Foram utilizados os descritores “traumatismo cranioencefálico”, “proteína glial fibrilar ácida”, “prognóstico” e seus sinônimos encontradas no DeCS e MeSH em inglês e português nas plataformas PubMed, Scielo, BVS e Embase de 2000 a 2022. H. Segue a estratégia de busca descrita abaixo no quadro 1. Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca.

### **4.5 Identificação e seleção dos estudos:**

Dois revisores realizaram uma revisão independente do título e do resumo dos artigos coordenados por uma tutora da área de saúde, o orientador e o co-orientador. Após essa etapa,

os artigos foram acessados por completo conforme preencheram os critérios de elegibilidade. O processo de seleção de documentação dos artigos será realizado pelo diagrama de fluxo do protocolo PRISMA. O software Rayyan foi utilizado para identificar estudos duplicados. Divergências existentes foram resolvidas por meio de confrontação entre os dois revisores.

#### **4.6 Itens e extração dos dados:**

Os dados foram coletados através de um formulário, extraídos e armazenados em uma planilha padronizada no Excel. Nessa planilha consta o número de pacientes, sexo, idade, mediana do nível sérico do GFAP, nível médio de Glasgow, tipo de lesão pela classificação de Marshall, ponto de corte para desfecho desfavorável em seis meses, especificidade do desfecho de óbito, especificidade do desfecho desfavorável, área abaixo da curva (*area under the curve* – AUC) para óbito, AUC para desfecho desfavorável, GOS-E, autor, ano de publicação, periódico, o valor de p da AUC. O risco de viés dos estudos foi sumarizado por intermédio da Ferramenta Newcastle Ottawa Scale para risco de viés de estudos observacionais, sendo o ponto de corte 70%.

#### **4.7 Síntese de dados:**

Os dados coletados foram armazenados em planilhas do programa Excel, sendo algumas variáveis apresentadas de forma descritiva em números absolutos, relativo, e ainda média com desvio padrão apresentada de forma individual extraída de cada artigo. Esses foram sintetizados em três tabelas.

**Quadro 1.** Estratégia de busca. Salvador – BA, 2023.

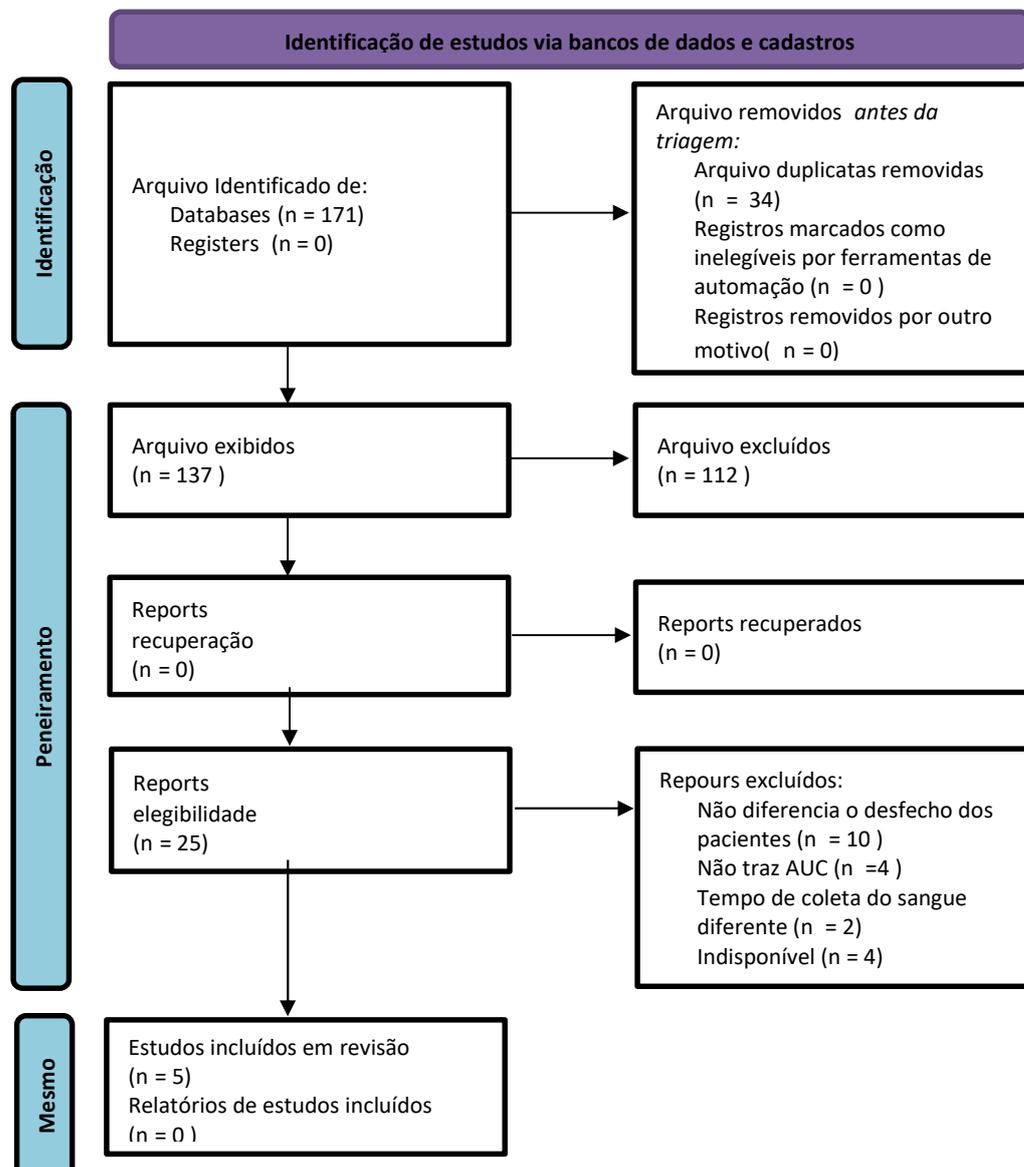
Plataforma	Sintaxe de busca avançada	Filtros aplicados	Data de busca	Nº de artigos encontrados
Pubmed	(TBI) OR (trauma brain injury) OR (Brain Injury, Traumatic) OR (Traumatic Brain Injuries) OR (Trauma, Brain) OR (Brain Trauma) OR (Brain Traumas) OR (Traumas, Brain) OR (TBI (Traumatic Brain Injury)) OR (Encephalopathy, Traumatic) OR (Encephalopathies, Traumatic) OR (Traumatic Encephalopathies) OR (Injury, Brain, Traumatic) OR (Traumatic Encephalopathy) OR (TBIs (Traumatic Brain Injuries)) OR (TBI (Traumatic Brain Injuries)) OR (Traumatic Brain Injury) OR (TCE) OR (traumatismo craneoencefálico) OR (Encefalopatia Traumática) OR (LCT (Lesão Cerebral Traumática)) OR (LCTs (Lesões Cerebrais Traumáticas)) OR (Lesão Encefálica Traumática) OR (Lesão Traumática do Encéfalo) OR (Lesões Traumáticas Encefálicas) OR (Trauma de Encéfalo) OR (Traumatismo Cerebral) OR (Traumatismo do Encéfalo) OR (Traumatismos Cerebrais) OR (Traumatismos Encefálicos) AND (GFAP) OR (glial fibrillary acidic protein) OR (Glial Intermediate Filament Protein) OR (Glial Fibrillary Acid Protein) OR (Astroprotein) OR (GFA-Protein) OR (GFA Protein) OR (proteína glial fibrilar ácida) OR (proteína Fibrilar Ácida da Glia) OR (Proteína dos Filamentos Intermediários da Glia) OR (Proteína Ácida Fibrilar da Glia) AND (Prognóstico) OR (prognosis) OR (Prognoses) OR (Prognostic Factors) OR (Prognostic Factor) OR (Factor, Prognostic) OR (Factors, Prognostic) OR (Outcome Assessment) OR (Outcomes Assessment) OR (Outcome Assessment (Health Care)) OR (Assessment, Outcome (Health Care)) OR (Assessments, Outcome (Health Care)) OR (Outcome Assessments (Health Care)) OR (Assessment, Outcomes) OR (Assessments, Outcomes) OR (Outcomes Assessments) OR (Assessment, Outcome) OR (Assessments, Outcome) OR (Outcome Assessments) OR (Outcomes Research) OR (Research, Outcomes) OR (Outcome Studies) OR (Outcome Study) OR (Studies, Outcome) OR (Study, Outcome) OR (Outcome Measures) OR (Measure, Outcome) OR (Measures, Outcome) OR (Outcome Measure)	“Clinical Trial”, “Observational Study” e “2000-2022”	14/04/2023	29

BVS	(TBI OR "trauma brain injury" OR "Brain Injury, Traumatic" OR "Traumatic Brain Injuries" OR "Trauma, Brain" OR "Brain Trauma" OR "Brain Traumas" OR "Traumas, Brain" OR "TBI (Traumatic Brain Injury)" OR "Encephalopathy, Traumatic" OR "Encephalopathies, Traumatic" OR "Traumatic Encephalopathies" OR "Injury, Brain, Traumatic" OR "Traumatic Encephalopathy" OR "TBIs (Traumatic Brain Injuries)" OR "TBI (Traumatic Brain Injuries)" OR "Traumatic Brain Injury" OR TCE OR "traumatismo cranioencefálico" OR "Encefalopatia Traumática" OR "LCT (Lesão Cerebral Traumática)" OR "LCTs (Lesões Cerebrais Traumáticas)" OR "Lesão Encefálica Traumática" OR "Lesão Traumática do Encéfalo" OR "Lesões Traumáticas Encefálicas" OR "Trauma de Encéfalo" OR "Traumatismo Cerebral" OR "Traumatismo do Encéfalo" OR "Traumatismos Cerebrais" OR "Traumatismos Encefálicos") AND (GFAP OR "glial fibrillary acidic protein" OR "Glial Intermediate Filament Protein" OR "Glial Fibrillary Acid Protein" OR Astroprotein OR "GFA-Protein" OR "GFA Protein" OR "proteína glial fibrilar ácida" OR "proteína Fibrilar Ácida da Glia" OR "Proteína dos Filamentos Intermediários da Glia" OR "Proteína Ácida Fibrilar da Glia") AND (Prognóstico OR prognosis OR Prognoses OR "Prognostic Factors" OR "Prognostic Factor" OR "Factor, Prognostic" OR "Factors, Prognostic")	“Estudo observacional”, “Estudo prognóstico”, “Ensaio clínico randomizado” e “01/01/2000 à 31/12/2022”	14/04/2023	80
SciELO	(TBI) OR (trauma brain injury) OR (Brain Injury, Traumatic) OR (Traumatic Brain Injuries) OR (Trauma, Brain) OR (Brain Trauma) OR (Brain Traumas) OR (Traumas, Brain) OR (TBI (Traumatic Brain Injury)) OR (Encephalopathy, Traumatic) OR (Encephalopathies, Traumatic) OR (Traumatic Encephalopathies) OR (Injury, Brain, Traumatic) OR (Traumatic Encephalopathy) OR (TBIs (Traumatic Brain Injuries)) OR (TBI (Traumatic Brain Injuries)) OR (Traumatic Brain Injury) OR (TCE) OR (traumatismo cranioencefálico) OR (Encefalopatia Traumática) OR (LCT (Lesão Cerebral Traumática)) OR (LCTs (Lesões Cerebrais Traumáticas)) OR (Lesão Encefálica Traumática) OR (Lesão Traumática do Encéfalo) OR (Lesões Traumáticas Encefálicas) OR (Trauma de Encéfalo) OR (Traumatismo Cerebral) OR (Traumatismo do Encéfalo) OR (Traumatismos Cerebrais) OR (Traumatismos Encefálicos) AND (GFAP) OR (glial fibrillary acidic protein) OR (Glial Intermediate Filament Protein) OR (Glial Fibrillary Acid Protein) OR (Astroprotein) OR (GFA-Protein) OR (GFA Protein) OR (proteína glial fibrilar ácida) OR (proteína Fibrilar Ácida da Glia) OR (Proteína dos Filamentos Intermediários da Glia) OR (Proteína Ácida Fibrilar da Glia) AND (Prognóstico) OR (prognosis) OR (Prognoses) OR (Prognostic Factors) OR (Prognostic Factor) OR (Factor, Prognostic) OR (Factors, Prognostic)	Não se aplica	21/03/2023	0
Embase	('traumatic brain injury'/exp OR 'traumatic brain injury') AND ('glial fibrillary acidic protein'/exp OR 'glial fibrillary acidic protein') AND ('prognosis'/exp OR prognosis)	“Observational study”, “Retrospective Study”, “Prospective Study”, “Longitudinal Study”, “Cohort Analysis” e “2000-2022”	21/03/23	62

## 5 RESULTADOS

Foram encontrados 171 estudos nas bases de dados PUBMED, Scielo, BVS e Embase que versavam acerca do prognóstico de pacientes com TCE grave a partir do nível sérico do GFAP. Trinta e quatro estudos foram excluídos por serem duplicatas. Cento e doze artigos foram excluídos após leitura do título e vinte foram removidos após leitura dos resumos. As exclusões foram feitas pela não correspondência ao tema dessa revisão, por conta de desenhos de estudo fora da proposta, por não diferenciar os dados de pacientes com TCE grave ou por não trazerem as variáveis necessárias. Dessa forma, apenas cinco estudos (Tabela 2) fazem parte do escopo desta revisão. (Fluxograma 1). Esses cinco estudos passaram ainda pela verificação de viés através da escala Newcastle-Ottawa (Quadro 2).

**Fluxograma 1.** Conforme protocolo PRISMA. Salvador – BA, 2023.



Fonte: protocolo PRISMA (2020).

O quadro 2 apresenta a avaliação do risco de viés metodológico. Neste pode ser verificado predomínio de adequação acima de 90% dos artigos avaliados.

**Quadro 2.** Avaliação de Viés dos Estudos Tipo Coorte Escala Newcastle-Ottawa (NCO). Salvador – BA, 2023.

AUTORES DOS ESTUDOS		Zhang <i>et al.</i>	Czeiter <i>et al.</i>	Lei <i>et al.</i>	Vos <i>et al.</i>	Quan Du <i>et al.</i>
ITENS AVALIADOS						
E S C O L H A	Representatividade da Coorte exposta	+	+	+	+	+
	Seleção da Coorte Não Exposta	+	i	+	i	+
	Verificação da Exposição	+	+	+	+	+
	Resultado do interesse ausente no início do estudo	+	+	+	+	+
C O M P A R A B I L I D A D E	Um máximo de 2 estrelas pode ser alocado nesta categoria. Pode haver várias classificações para este item para diferentes categorias de exposição (por exemplo, nunca vs. nunca, atual vs. anterior ou nunca) Idade = ☆ Outros fatores controlados = ☆	++	+	++	+	++
R E S U L T A D O S+	Avaliação do Resultado	+	+	+	+	+
	O acompanhamento foi longo o suficiente para que os resultados ocorram	+	+	+	+	+
	Adequação do Acompanhamento das Coortes	+	i	+	+	+
T O T A L		9/9	8/9	9/9	7/9	9/9

Fonte: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

No Quadro 3, que apresenta as principais características dos estudos que compuseram a amostra desta pesquisa, pode ser verificado que na presente revisão foram feitos majoritariamente nos últimos dez anos, sendo a maioria deles realizados na China.<sup>21-25</sup>

**Quadro 3.** Características dos estudos incluídos. Salvador – BA, 2023.

<b>Artigo</b>	<b>Autores</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Periódico</b>	<b>País</b>
Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study	Jin Lei <i>et al</i>	2015	Critical Care	China
Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury	P.E. Vos <i>et al</i>	2004	Neurology	Holanda
Brain Injury Biomarkers May Improve the Predictive Power of the IMPACT Outcome Calculator	Endre Czeiter <i>et al</i>	2012	Journal of Neurotrauma	33/45: Hungria 12/45: EUA
Serum ST2 as a potential prognostic biomarker for traumatic brain injury	Quan Du <i>et al</i>	2018	Clinica Chimica Acta	China
Comparison of the performances of copeptin and multiple biomarkers in long-term prognosis of severe traumatic brain injury	Zu-Yong Zhang <i>et al</i>	2014	Peptides	China

Nessa revisão foram incluídos 405 pacientes que sofreram TCE grave, sendo a maioria do sexo masculino e predominando o intervalo de idade de 18 a 70 anos, conforme pode ser visualizado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Dados demográficos dos pacientes envolvidos nos estudos – número de pacientes, sexo e idade. Salvador – BA, 2023.

<b>Autor</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Sexo feminino</b>	<b>Sexo Masculino</b>	<b>Idade</b>
Jin Lei <i>et al</i>	67	16	51	18-70
P.E. Vos <i>et al</i>	85	24	61	15-81 (mediana de 32)
Endre Czeiter <i>et al</i>	45	12	33	19-88 (mediana de 53)
Quan Du <i>et al</i>	106	41	65	18-76 (mediana de 35)
Zu-Yong Zhang <i>et al</i>	102	68	34	18-78

Levando-se em consideração a escala de seguimento de glasgow com a pontuação média de 5 e a escala de Marshall na admissão, pode-se observar na tabela tal, do total de tantos pacientes no estudo ocorreram 146 óbitos, 211 com desfecho desfavorável e 146 com desfecho favorável. Convertendo os valores para a mesma unidade de medida, tem-se que 2.3 mcg/L e 1.5 mcg/L correspondem a 2.3 ng/mL e 1.5 ng/mL, respectivamente. Enquanto 11.6 pg/mL e 12.3 pg/mL correspondem a 0,0116 ng/mL e 0,0123 ng/mL, respectivamente.

**Tabela 2.** Dados quantitativos dos pacientes referentes ao TCE – nível médio de Glasgow, mediana do nível sérico do GFAP no dia de admissão (D0), Glasgow Outcome Scale, classificação de Marshall e ponto de corte para desfecho desfavorável em seis meses. Salvador – BA, 2023.

<b>Autor</b>	<b>Nível médio de Glasgow</b>	<b>Mediana do nível sérico de GFAP D0</b>	<b>GOS-E 1</b>	<b>GOS-E 1-3</b>	<b>GOS-E 4-5</b>	<b>Lesão pela classificação de Marshall</b>	<b>Ponto de corte para desfecho desfavorável em 6 meses</b>
Jin Lei <i>et al</i>	6	1.924 ng/ml	27	35	32	31/64: Lesão difusa (II-IV) 33/64: Lesão de massa focal	1.559 ng/ml
P.E. Vos <i>et al</i>	4	2.3 mcg/L	29	42	45	58/85: Lesão difusa (I-IV) 28/85: Lesão de massa focal	1.5 mcg/L
Endre Czeiter <i>et al</i>	5	0.291 ng/mL	31	34	11	17/45: Lesão difusa (I/IV) 18/45: Lesão de massa focal	/
Quan Du <i>et al</i>	5	/	30	52	54	66/106: Lesões expansivas	2.19 ng/mL
Zu-Yong Zhang <i>et al</i>	5	11.6 pg/mL	29	48	54	/	12.3 pg/mL

Os estudos fizeram a análise da qualidade do uso do nível sérico do GFAP, calculando a sensibilidade e a especificidade para predição de desfechos desfavoráveis, produzindo a partir disso um gráfico de Curva de ROC, de onde foi extraído a área abaixo da curva (AUC) sumarizados na tabela 3. Analisando o AUC do desfecho desfavorável, verifica-se que os valores variaram de 0.794 até 0.867 (todos com  $p < 0.05$ ), enquanto o AUC do desfecho de óbito variou de 0.761 a 0.845 (todos com  $p < 0.05$ ).

**Tabela 3.** Dados qualitativos – sensibilidade e especificidade do GFAP para GOS-E 1-3, área abaixo da curva (AUC) e valor de  $p$ . Salvador - BA, 2023.

Sensibilidade GOS-E 1-3	Especificidade GOS-E 1-3	AUC - Death	AUC - unfavorable outcome	Valor de P (AUC)
85,30%	77,40%	0.761	0.823	< 0.05
80%	59%	/	0.794	0.05
58.3%	100%	0.845	0.867	< 0.05
63.5%	88.9%	0.814	0.845	NS
72.4%	71.2%	0.784	0.819	> 0.05

## 6 DISCUSSÃO

A revisão apresentada sugere que o nível de GFAP sérico nas primeiras 24 horas após o TCE está aumentado significativamente nos pacientes admitidos e que tiveram desfecho desfavorável seis meses após o evento traumático.

Os resultados sumarizados nessa revisão estão de acordo com os achados de Michèle Shemilt *et al* (2019) em revisão sistemática com metanálise que inclui coortes prospectivas e concluiu que existe uma associação significativa entre o nível sérico de GFAP com desfechos desfavoráveis em 6 meses e mortalidade em pacientes que sofreram TCE grave ou moderado.<sup>26</sup> Na revisão de Jinxi Gao *et al* (2015) foi demonstrado que o GFAP e o MBP (*Myelin basic protein*) são os biomarcadores mais específicos para lesão encefálica.<sup>27</sup>

Dentre as vantagens do uso de biomarcadores séricos para a avaliação do prognóstico, tem-se a facilidade de coleta e mensuração por ser realizada em sangue periférico e oferece um resultado em menor tempo, o que não exige uma tecnologia custosa e de difícil acesso, permitindo que seja utilizada em países pouco desenvolvidos e em localizações mais remotas, essa tecnologia pode ser encontrada na maioria dos laboratórios de hospitais que recebem pacientes com TCE. Esse caráter facilitado cresce em importância principalmente após alguns estudos, como o de Jin Lei *et al*, demonstrarem a correspondência entre as concentrações sérica e do líquido cefalorraquidiano do GFAP, isso porque permite uma avaliação mais acurada do status fisiopatológico da lesão encefálica sem precisar de um procedimento mais invasivo como na coleta seriada de amostras do líquido cefalorraquidiano através da colocação de um cateter intraventricular<sup>28</sup>. Além disso, tratando especificamente do GFAP, existe a vantagem de ser um biomarcador específico para lesões cerebrais – ainda que possa também ser detectado em pacientes que possuem doenças neurodegenerativas ou tenham sofrido um acidente vascular encefálico<sup>23</sup>. Ademais, dois estudos utilizados na revisão demonstraram que a mensuração dos biomarcadores não é afetada por características como sexo, sendo que um deles também avaliou tempo de admissão, classificação de Marshall, realização ou não de intervenção neurocirúrgica e a duração da operação como possíveis fatores confundidores, mas nenhum deles foi considerado como tal<sup>22,28</sup>.

Entretanto, dentre as principais fragilidades identificadas nos estudos utilizados, tem-se a amostra reduzida desses – o qual varia de 45 a 106 pacientes – o que pode ter exagerado o poder preditivo dos modelos aplicados<sup>23</sup>. Ademais, apesar de todos os estudos da presente revisão terem utilizados kits ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), não existiu um protocolo

que garantisse que todas as etapas – coleta, congelamento, centrifugação, entre outros – fossem realizadas da mesma maneira, o que pode ter gerado diferenças na leitura dos resultados. É importante também mencionar as próprias limitações do uso dos biomarcadores, como a dependência da integridade da barreira hematoencefálica e de fatores que regulam a liberação de proteínas na circulação periférica, além de que os valores séricos de GFAP normalmente encontram-se elevados em doenças neurodegenerativas, como demências, e em pacientes que já sofreram um acidente vascular encefálico (AVE) e pode ter o seu valor afetado em caso de insuficiência renal ou hepática.<sup>25,28</sup>

Os estudos de Zhang *et al* (2014) e o de Czeiter *et al* (2012) analisaram a capacidade do GFAP em aumentar o poder preditivo de outras ferramentas existentes, como o GCS e o IMPACT respectivamente, tendo em vista as limitações em utilizar o biomarcador como elemento independente na predição de prognóstico em seis meses. É interessante notar que, enquanto o primeiro encontrou resultados que indicam que o GFAP não aumentou o poder de predição de desfecho desfavorável do GCS em casos de TCE grave, o segundo trouxe evidências não somente do poder preditivo independente do biomarcador, mas também que a adição dos biomarcadores aumenta o poder de predição da calculadora IMPACT.

Todos os estudos utilizados na presente revisão utilizaram a curva de ROC (*receiver operating characteristic*), um estimador estatístico utilizado na análise de desempenho de modelos classificatórios, o qual permite a elaboração de um gráfico que representa a performance de um modelo de dados quantitativos conforme sua sensibilidade e especificidade e que, além de permitir a análise da curva propriamente dita, possibilita a utilização de um indicador de dimensão do efeito dela, sendo um deles o AUC (*area under the curve*), que é a integração de todos os pontos da curva, calculando a área abaixo dela. Dito isso, é importante ressaltar que não se deve atribuir a utilidade de um teste baseado somente no seu AUC, dado que muitas vezes um teste pode ser optado por conta de sua alta especificidade, ainda que tenha uma baixa sensibilidade – ou vice-versa – quando a disponibilidade e a acessibilidade desse teste o tornem vantajoso. Observa-se que os estudos adotaram pontos de corte para o desfecho desfavorável diferentes (Tabela 2), o que afeta diretamente os valores de sensibilidade e especificidade. A AUC computa simultaneamente a sensibilidade e a especificidade, sendo que é uma escolha ideal para esse tipo de estudo, uma vez que não é afetado pela assimetria amostral, dependendo mais da classificação correta da amostra em casos e controles. Analisando o AUC (Tabela 3) percebe-se que indicam que a acurácia do teste do GFAP varia, podendo variar de pobre a boa até de aceitável a excelente, conforme a literatura utilizada<sup>29,30</sup>.

Analisando o ponto de corte para desfecho desfavorável, observa-se que em 80% dos estudos utilizados na presente revisão situa-se entre 1.5 ng/mL e 2.19 ng/mL, enquanto em 20% ele corresponde a 0,0123 ng/mL.

Como limitações do presente estudo, cita-se a quantidade reduzida de estudos utilizados, os resultados de ponto de corte serem diferentes – o que leva à produção de curvas de ROC diferentes, além da não utilização de ensaios clínicos randomizados, os quais podem produzir resultados mais acurados do que estudos de coorte.

Vale aqui ressaltar a importância do desenvolvimento e da utilização de ferramentas preditoras, principalmente na área de TCE, uma vez que atualmente não se utiliza ferramentas que refletem em tempo real o estado fisiopatológico do paciente, o que não permite que o médico tenha uma visão ampla da situação, afetando a decisão terapêutica a ser tomada para com aquele paciente. Assim, o uso de biomarcadores permite não somente que os médicos tenham um melhor poder de decisão, mas também alinhamento de expectativas com familiares e amigos do paciente, mas também a melhor escolha do agente terapêutico conforme o estado patofisiológico do paciente, podendo inclusive reduzir o tempo de internação e a realização de cirurgias mais mórvidas e radicais, por permitir que decisões mais assertivas sejam tomadas.

Assim, consegue-se perceber que, apesar de alguns estudos indicarem que o GFAP possui uma boa predição quando utilizado independentemente, dado a sua acurácia é de interesse que ele seja utilizado em conjunto com outras ferramentas clínicas, como a calculadora do IMPACT, para que assim possa aumentar o poder preditivo dessas, além de superar as limitações da análise clínica pelo uso de medicações, relaxantes musculares, sedativos, entre outros. Ademais, é importante reconhecer que o estudo de biomarcadores no TCE é um assunto em ascensão ainda, sendo de interesse que mais estudos sejam realizados na área a fim de corroborar e fortalecer o seu uso.

## **7 CONCLUSÃO**

Conclui-se que existe uma correlação direta entre o nível de GFAP e um desfecho desfavorável após 6 seis meses no TCE grave. Destaca-se também a importância desse achado, dado que apresenta um avanço na área da traumatologia do TCE. Por fim, recomenda-se a realização de mais estudos na área para que no futuro esse seja um recurso disponível, útil e acessível para todos os pacientes, independente do país, da região e da renda.

## REFERÊNCIAS

- 1 De Almeida CER, De Sousa Filho JL, Dourado JC, Gontijo PAM, Dellaretti MA, Costa BS. Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. *World Neurosurg* 2016; **87**: 540–547.
- 2 Santos J do C. Traumatismo cranioencefálico no Brasil: análise epidemiológica. *Rev Cient Esc Estadual Saúde Pública de Goiás Cândido Santiago* 2020; **6**: 1–12.
- 3 Ferreira De Andrade A, Silva Paiva W, Luis Oliveira De Amorim R, Gadelha Figueiredo E, Rusafa Neto E, Teixeira MJ. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. *Rev Assoc Med Bras* 2009; **55**: 75–81.
- 4 Gonçalves Magalhães AL, Cruz De Souza L, Moreira Faleiro R, Lúcio Teixeira A, Silva De Miranda A. EPIDEMIOLOGIA DO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO NO BRASIL Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Brazil. 2017.
- 5 Cirurgiões CA de. *Suporte Avançado de Vida no Trauma*. 9th ed. 2012.
- 6 Miranda DB de, Rego RF, Viola DN, Lima VMC, Teixeira EB. Fatores associados à concessão de benefício previdenciário por traumatismo cranioencefálico decorrente de acidente de trabalho. *REV BRAS EPIDEMIOLOGIA* 2014; : 31–44.
- 7 Nonato R, Fernandes R, Silva M. Epidemiology of traumatic brain injury in Brazil. Salvador, 2013 <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-719973>.
- 8 Wiesmann M, Steinmeier E, Magerkurth O, Linn J, Gottmann D, Missler U. Outcome prediction in traumatic brain injury: comparison of neurological status, CT findings, and blood levels of S100B and GFAP. *Acta Neurol Scand* 2010; **121**: 178–185.
- 9 Brenner M. Role of GFAP in CNS injuries. *Neurosci Lett*. 2014; **565**: 7–13.
- 10 Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde B. *Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com traumatismo cranioencefálico*. [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br).
- 11 Mehta R, Chinthapalli K. Glasgow coma scale explained. *The BMJ* 2019; **365**. doi:10.1136/bmj.11296.
- 12 Wilde EA, Wanner I, Kenney K, Gill J, Stone JR, Disner S *et al*. A Framework to Advance Biomarker Development in the Diagnosis , Outcome Prediction , and Treatment of Traumatic Brain Injury. 2022; **457**: 436–457.
- 13 Machado A, Haertel LM. *Neuroanatomia Funcional*. 3rd ed. Atheneu, 2014.
- 14 Tybirk L, Hviid CVB, Knudsen CS, Parkner T. Serum GFAP – reference interval and preanalytical properties in Danish adults. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2022; **60**: 1830–1838.
- 15 Li Y, Zhang L, Kallakuri S, Cohen A, Cavanaugh JM. Correlation of mechanical impact responses and biomarker levels: A new model for biomarker evaluation in TBI. *J Neurol Sci* 2015; **359**: 280–286.
- 16 Herbert );, Puccio AM, Yue JK, Markowitz AJ, Manley GT, Phd W *et al*. Prognostic value of day-of-injury plasma GFAP and UCH-L1 concentrations for predicting

- functional recovery after traumatic brain injury in patients from the US TRACK-TBI cohort: an observational cohort study. 2022www.thelancet.com/neurology.
- 17 Wilson L, Boase K, Nelson LD, Temkin NR, Giacino JT, Markowitz AJ *et al.* A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. *J Neurotrauma*. 2021; **38**: 2435–2446.
  - 18 International Mission for Prognosis and Analisis of Clinical Trials in TBI (IMPACT) - Prognostic calculator. Acesso em 04/10/2023. Disponível em <http://www.tbi-impact.org/?p=impact/calc>. 2023.
  - 19 Mahan MY, Thorpe M, Ahmadi A, Abdallah T, Casey H, Sturtevant D *et al.* Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Outperforms S100 Calcium-Binding Protein B (S100B) and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 (UCH-L1) as Predictor for Positive Computed Tomography of the Head in Trauma Subjects. *World Neurosurg* 2019; **128**: e434–e444.
  - 20 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021; **372**. doi:10.1136/bmj.n71.
  - 21 Lei J, Gao G, Feng J, Jin Y, Wang C, Mao Q *et al.* Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2015; **19**: 362.
  - 22 Vos PE, Lamers KJB, Hendriks JCM, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C *et al.* Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology* 2004; **62**: 1303–1310.
  - 23 Czeiter E, Mondello S, Kovacs N, Sandor J, Gabrielli A, Schmid K *et al.* Brain injury biomarkers may improve the predictive power of the IMPACT outcome calculator. *J Neurotrauma* 2012; **29**: 1770–1778.
  - 24 Du Q, Weng J-F, Luo L-F, Cen M, Yu W-H, Zheng Y-K *et al.* Serum ST2 as a potential prognostic biomarker for traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta* 2018; **487**: 145–152.
  - 25 Zhang Z-Y, Zhang L-X, Dong X-Q, Yu W-H, Du Q, Yang D-B *et al.* Comparison of the performances of copeptin and multiple biomarkers in long-term prognosis of severe traumatic brain injury. *Peptides (NY)* 2014; **60**: 13–17.
  - 26 Shemilt M, Boutin A, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, McIntyre LA *et al.* Prognostic Value of Glial Fibrillary Acidic Protein in Patients with Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2019; **47**: E522–E529.
  - 27 Gao J, Zheng Z. Development of prognostic models for patients with traumatic brain injury: a systematic review. 2015www.ijcem.com/.
  - 28 Lei J, Gao G, Feng J, Jin Y, Wang C, Mao Q *et al.* Glial fibrillary acidic protein as a biomarker in severe traumatic brain injury patients: A prospective cohort study. *Crit Care* 2015; **19**: 1–12.

- 29 Polo TCF, Miot HA. Use of roc curves in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2020; **19**: 1–4.
- 30 Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *Journal of Thoracic Oncology* 2010; **5**: 1315–1316.

## ANEXOS

## ANEXO A

Escala de Coma de Glasgow		
Parâmetro	Resposta obtida	Pontuação
Abertura ocular	Espontânea	4
	Ao estímulo sonoro	3
	Ao estímulo de pressão	2
	Nenhuma	1
Resposta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Verbaliza palavras soltas	3
	Verbaliza sons	2
Resposta motora	Nenhuma	1
	Obedece comandos	6
	Localiza estímulo	5
	Flexão normal	4
	Flexão anormal	3
	Extensão anormal	2
	Nenhuma	1
	<b>Trauma leve</b>	<b>Trauma moderado</b>
13-15	9-12	3-8
Reatividade pupilar		
<b>Inexistente</b>	<b>Unilateral</b>	<b>Bilateral</b>
-2	-1	0

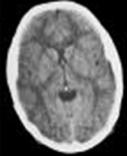
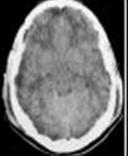
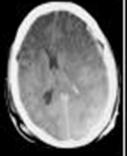
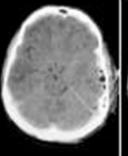
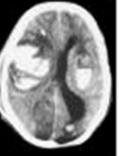
Fonte: AMERICAN COLLEGE OF SURGIIONS COMMITTEE ON TRAUMA . Advanced Trauma Life Support – ATLS. 10 ed. , 2018.

## ANEXO B

OVERVIEW OF THE CRITERIA FOR THE CATEGORIES OF THE GOSE			
GOS 5-point scale	GOSE 8-point scale	Domain	Criteria
Dead	1. Dead		
Vegetative State	2. Vegetative State	Consciousness	
Severe Disability (SD) Conscious but dependent	3. Lower SD	Function in Home	Unable to look after themselves for 8 h
	4. Upper SD	Function in Home Function Outside the Home	Unable to look after themselves for 24 h OR Unable to shop OR Unable to travel
Moderate Disability (MD) Independent but with limitations in one or more activities	5. Lower MD	Work/Study Social and Leisure Activities Family and Friendships	Unable to work/study OR Unable to participate OR Constant problems
	6. Upper MD	Work Social and Leisure Activities Family and Friendships	Reduced work capacity OR Participate much less OR Frequent problems
Good Recovery (GR) Return to normal life	7. Lower GR	Social and Leisure Activities Family and Friendships Symptoms	Participate a bit less OR Occasional problems OR Some symptoms affecting daily life
	8. Upper GR		No problems

Fonte: Lindsay Wilson *et al.* Journal of Neurotrauma 2021 38:17, 2435-2446.

## ANEXO C

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

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