

Investigação da prolactina sérica como potencial marcador prognóstico no traumatismo crânio-encefálico severo em humanos

JUNIA THIRZAH GEHRKE¹
CAROLINE ZANONI²
ALINE FOSSÁ²
KLEINER VASCONCELOS PINHEIRO³
LEONARDO LUCENA BORGES⁴
ROGÉRIO FETT SCHNEIDER⁵
ADRIANA BRONDANI DA ROCHA⁵
IVANA GRIVICICH⁵
ANDRÉA PEREIRA REGNER⁶

RESUMO

O objetivo do estudo foi correlacionar os níveis séricos de prolactina com o desfecho primário (sobrevivência ou morte) em vítimas de TCE severo. Realizou-se estudo prospectivo de 45 homens e coleta de amostras seriadas de sangue venoso para correlacionar os níveis séricos de prolactina com desfecho clínico (alta da CTI ou morte após o trauma). Os níveis séricos médios de prolactina nos controles foram de $10,86 \pm 2,05$ ng/ml e na primeira amostra das vítimas de TCE foram de $16,49 \pm 9,76$ ng/ml. Nos

¹ Acadêmica do Curso de Medicina/ULBRA - Bolsista PROBIC/FAPERGS

² Acadêmicas do Curso de Biologia/ULBRA - Bolsista PROICT/ULBRA

³ Acadêmico do Curso de Medicina - Bolsista PROICT/ULBRA

⁴ Acadêmico do Curso de Medicina/ULBRA e Pós-Gradua-

ção em Diagnóstico Genético e Molecular/ULBRA

⁵ Professores do Curso de Medicina/ULBRA e Pós-Graduação em Diagnóstico Genético e Molecular/ULBRA

⁶ Professora – Orientadora do Curso de Medicina/ULBRA e Pós-Graduação em Diagnóstico Genético e Molecular/ULBRA (cpcienciasmedicas@ulbra.br)

sobreviventes, os níveis foram de $16,12 \pm 10,75$ ng/ml, enquanto que nas vítimas fatais foram de $16,16 \pm 8,14$ ng/ml. Os níveis de prolactina sérica não apresentaram correlação com desfecho fatal no TCE severo, não apresentando poder preditivo de mortalidade no TCE severo em homens.

Palavras-chave: traumatismo crânio-encefálico severo, prolactina sérica, desfecho clínico.

ABSTRACT

Serum prolactin levels are increased in critical illnesses. The aim of this study was to correlate serum prolactin levels with primary outcome following severe traumatic brain injury (TBI) in males. 45 male victims of severe TBI (GCS 3-8) and 8 healthy control individuals were enrolled in this prospective study, that correlated serum levels of prolactin (3 consecutive plasma samples were obtained) with primary outcome (discharge of the trauma intensive care unit or death). Mean serum levels of prolactin were $10,86 \pm 2,05$ ng/ml in control individuals and 16.49 ± 9.76 ng/ml in TBI victims. However, despite the observed increase in prolactin levels following severe TBI, there was no correlation between serum prolactin levels an outcome among TBI victims.

Key words: traumatic brain injury, serum prolactin, primary outcome.

INTRODUÇÃO

O trauma é a principal causa de morte entre 1-44 anos. Neste contexto, a lesão cerebral contribui de maneira significativa no desfecho fatal em aproximadamente metade destas mortes. No Brasil, aproximadamente 300 pessoas morrem por dia em decorrência de trauma. A mortalidade do TCE severo pode chegar a 80% e seqüelas permanentes ocorrem em 100% dos sobreviventes. Apesar da alta morbi-mortalidade do TCE severo, não existem biomarcadores na rotina clínica de atendimento as vítimas de TCE severo. Biomarcadores poderiam auxiliar na identificação de pacientes com maior risco de morte, viabilizando uma avaliação do dano neural e estabelecimento mais acurados de prognóstico. (FADEN, 2002; DUFF, 2003).

Alterações na secreção hormonal podem ser observadas durante a fase aguda após o TCE, es-

tando associada a uma resposta adaptativa aguda à lesão. (BRONDANELLI, 2005). Uma das respostas iniciais ao trauma severo, que constitui um modelo de estresse, é a ativação do núcleo hipotalâmico, com alterações subseqüentes na secreção de hormônios hipofisários. Dentre esses, a prolactina é o primeiro dos hormônios conhecidos, sendo mediadora entre os sistemas nervoso endócrino e imune, apresentando concentrações séricas elevadas em resposta ao estresse físico e psicológico. Embora a prolactina tenha propriedades imunoestimulatórias, em modelos animais assim como em humanos (REICHLIN, 1993; DEVINS, 1992), não se sabe claramente se a hiperprolactinemia relativa durante a fase inicial de doenças críticas ou pós-trauma contribui para a ativação inicial da cascata inflamatória e para o desfecho após estímulos altamente estressantes como o trauma. (VAN, 1998).

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi correlacionar os níveis séricos de prolactina com o desfecho primário (morte/sobrevivência) em homens com TCE severo.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa do Hospital Municipal de Porto Alegre, do Hospital Cristo Redentor e da Universidade Luterana do Brasil. Os responsáveis pelos pacientes forneceram consentimento informado concordando com a inclusão dos mesmos no trabalho.

Durante os meses de agosto a dezembro de 2003, foi realizado um estudo prospectivo envolvendo 45 homens entre 18-60 anos, vítimas de TCE severo, com a Escala de Coma de Glasgow (GCS) inicial de 3-8 na admissão na sala de emergência, sem história de doença neurológica e psiquiátrica prévia, que foram acompanhados clinicamente desde a admissão nas Unidades de Terapia Intensiva de Trauma (CTI) dos Hospitais Cristo Redentor e Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre até o desfecho estabelecido (alta do CTI ou morte). Foram estudados somente pacientes transferidos à CTI dentro das primeiras 24 horas pós-trauma. Todos os pacientes foram sedados, mantidos em ventilação mecânica e, quando necessário, submetidos a procedimento cirúrgico.

Entre 7 e 8 horas da manhã, foram coletadas amostras seriadas de sangue venoso periférico: na admissão no CTI (amostra inicial); 24 horas mais tarde (amostra 24 horas); e 1 semana após a admissão no estudo (amostra 7 dias). Ainda, foram incluídos no estudo um grupo controle: homens saudáveis entre 18-60 anos (média de 31 anos de idade).

Todas as amostras de sangue foram mantidas em temperatura ambiente, após foram centrifugadas, e o soro armazenado em alíquotas a -20°C para posterior avaliação. Os níveis séricos de prolactina foram dosados por método de ELISA e correlacionados com o desfecho clínico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 descreve as características dos homens vítimas de TCE severo, estratificados por desfecho clínico: alta da CTI ou morte. A média de idade foi similar entre os grupos, com a média de 37,59 anos no grupo sobrevivente e de 37,52 no grupo que teve desfecho fatal. Entre as vítimas de TCE severo, não houve diferença significativa quanto a: idade, GCS e a pressão diastólica arterial na admissão ao estudo. A taxa de mortalidade das vítimas de TCE neste estudo foi de 48,9%, sendo que a maioria delas ocorreu em 3 dias após a admissão na CTI de trauma.

Tabela 1 - Características da população de indivíduos vítimas de traumatismo crânio encefálico (TCE)

	TCE	Alta	Morte
Idade, média (\pm DP), anos	36.7 (12.6)	35.59 (11.9)	37.72 (13.3)
Tempo da primeira coleta após TCE (primeira amostra), horas	11.2 (5.1)	12.8 (5.4)	9.5 (4.2)
GCS na admissão do estudo, média (\pm DP)	5.6 (2.0)	6.4 (1.8)	4.8 (1.8)
Pressão sistólica arterial, média (\pm DP)	126.4 (25.5)	131.2 (16.5)	121.2 (32.7)
Mecanismo do Trauma (%)			
AVAM	48.8	47.8	54.5
Atropelamento	24.4	26.1	18.2
Queda	17.7	17.4	18.2
Agressão	8.8	8.7	9.1
Craniotomia, n (%)	15 (33.3)	5 (21.7)	10 (45.4)
Alta do CTI, n (%)	23 (51.1)	-	-
Tempo entre TCE e alta, média (\pm DP), dias	-	12.9 (2-39)	-
Mortalidade, n (%)	22 (48.9)	-	-
Tempo entre TCE e morte média (\pm DP), dias	-	-	3.7(1-15)

GCS: Glasgow Coma Scale scores

Cinquenta e um por cento das vítimas de TCE sobreviveram. Em relação aos mecanismos do trauma, 54,5% das vítimas de TCE faleceu devido a acidentes com veículos automotores.

A Figura 1 apresenta os valores médios das concentrações séricas de prolactina em indivíduos controle (n=6) e vítimas de traumatismo

crânio-encefálico (TCE) (n=45). Nos controles, os níveis séricos médios de PRL foram de $10,86 \pm 2,05$ ng/ml. Os níveis séricos médios de PRL na primeira amostra das vítimas de TCE foram de $16,49 \pm 9,76$ ng/ml. Nos sobreviventes de TCE, os níveis foram de $16,12 \pm 10,75$ ng/ml enquanto que nas vítimas fatais foram de $16,16 \pm 8,14$ ng/ml.

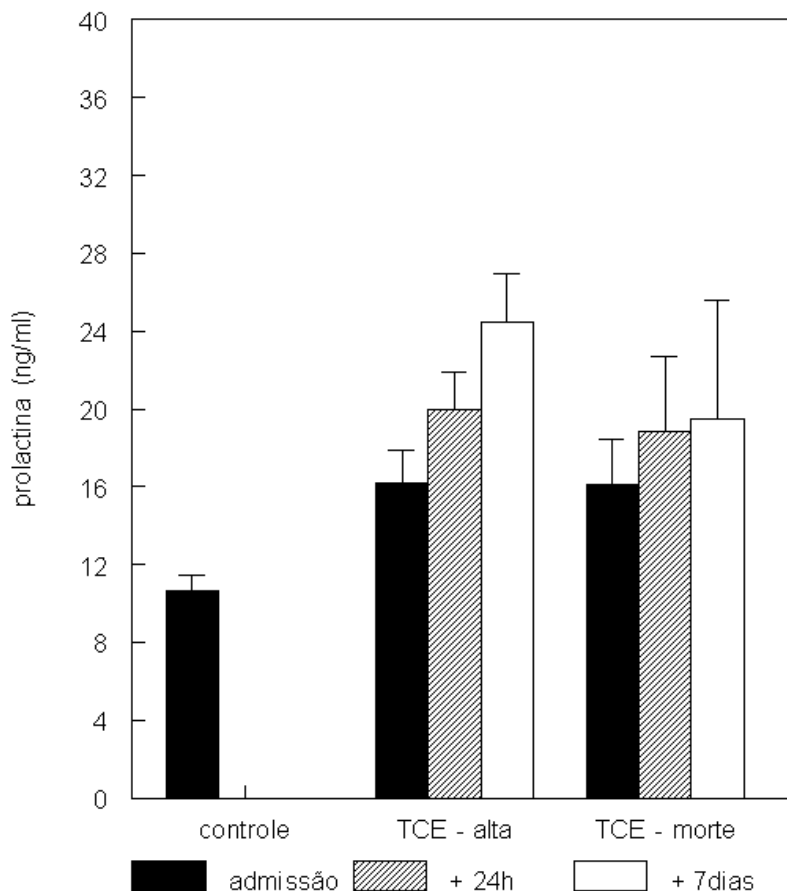


Figura 1 - Valores médios das concentrações séricas de prolactina em indivíduos controle (n=6) e vítimas de traumatismo crânio-encefálico (TCE) (n=45). Foi considerado desfecho do TCE a alta do CTI (n=23) ou morte (n=22).

Este estudo foi inovador, pois o TCE severo constitui estresse físico significativo, sendo a prolactina um hormônio relacionado às respostas ao estresse e a ativação do sistema imune, foi investigada como biomarcador de desfecho no TCE. As características clínicas avaliadas eram semelhantes entre os grupos no momento da admissão. Foi investigado o papel da prolactina sérica como marcador prognóstico no TCE severo em homens. Verificamos que o grupo dos pacientes

que tiveram alta da CTI e dos que tiveram desfecho fatal, já na admissão no estudo apresentaram aumento dos níveis da prolactina sérica. No entanto, os níveis de prolactina sérica não tiveram correlação com desfecho primário (alta/morte) no TCE severo. Portanto, a hiperprolactinemia que ocorre no TCE severo pode estar relacionada a fisiopatologia do dano neural pós-trauma, mas não constitui um biomarcador de desfecho nesse contexto.

A primeira observação de que a prolactina é produzida no cérebro foi por FUXE et. al (1977), que encontrou imunorreatividade da PRL nos terminais dos axônios no hipotálamo. Subseqüentemente, a prolactina foi detectada no telencéfalo, no córtex cerebral, hipocampo, amígdala (DEVITO, 1988) septum, putamen caudado, tronco cerebral (HARLAN et al, 1989) cerebelo, medula espinhal, plexo coróide e órgãos circunvadados. (FREEMAN, 2000).

O peptídeo liberador de PRL (PrRP) estimula a secreção de PRL na hipófise tanto in vitro quanto in vivo. FUJIWARA et. al. (2005) identificou a distribuição de PrRP em neurônios e fibras nervosas no encéfalo de ratos, desempenhando papel de neurotransmissor e/ou neuromodulador no SNC, funções incluídas no controle da resposta ao estresse. As células da medula adrenal também produz PrRP.

CERNAK et.al. (1997) investigaram a relação entre a concentrações plasmáticas de prolactina e testosterona e o escore de severidade da lesão (ISS) em 62 homens, sem lesão cerebral, nas primeiras 18 horas pós-trauma. Não houve correlação entre os níveis de testosterona e o ISS. Porém, houve aumento progressivo dos níveis de prolactina com o ISS.

O papel da prolactina na cascata patológica pós-trauma pode estar relacionada às suas propriedades imunomodulatórias. DUGAN et al. (2002), avaliou o sistema imune em condições de estresse bem controlado, com lesão térmica em ratos. Verificou que os ratos queimados que não tinham o gene da prolactina teve o número de unidades formadoras de colônias granulócito-macrófago (GM—CFU) muito maior do que o grupo controle. Isso demonstrou que os efeitos

da lesão térmica na medula óssea na Gm-CFU é exagerados na ausência da PRL. Este hormônio desempenha efeitos imunomodulatórios, tanto na mielopoiese quanto na proliferação de células T.

CONCLUSÃO

No TCE severo em homens foi detectada hiperprolactinemia sérica, porém esse aumento da prolactina sérica não apresentou correlação com o desfecho primário (sobrevivência ou morte). O presente estudo sugere que a prolactina sérica não apresenta poder preditivo de mortalidade no TCE severo em homens.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERGHE, G. et al. On the neuroendocrinology of pronogated critical illness: effect of continous thyrotropin-releasing hormone infusion and its combination with growth hormone-secretagogues. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.83, p.309-319, 1998.

BRONDANELLI, M. Invited review: hipopituitarism after traumatic brain injury. **European Journal of Endocrinology**, v.152, p.679-691, 2005.

CERNAK, I.; SAVIC, J.; LAZAROV, A. Relations among plasma prolactin, testosterona, and injury severity in war casualties. **World Journal of Surgery**, v.21, p.240-246, 1997.

DEVINS, S. S. et al. Effects of dopamine on

T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v.263, p.9682-9685, 1992.

DEVITO, W. J. Distribution of immunoreactive prolactin in the male and female rat brain: effects of hypophysectomy and intraventricular administration of colchicines. **Neuroendocrinology**, v.47, p.284-289, 1988.

DUFF, D. Review article: altered states of consciousness, theories of recovery and assessment following a severe traumatic brain injury. **Axone**, v.23, n.1, p.18-23, 2003.

DUGAN, A.L.; THELLIN, O.; BUCKLEY, D. et al. Effects of prolactin deficiency on myelopoiesis and splenic T lymphocyte proliferation in thermally injured mice. **Endocrinology**, v.143, n.10, p.4147-4151, 2002.

FADEN, A. L. Neuroprotection and traumatic brain injury: theoretical options or realistic propositions. **Current Opinion**

Neurology, v.15, n.6, p.707-712, 2002.

FREEMAN, M. E. et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. **Physiological Reviews**, v.80, n.4, p.1523-1585, 2000.

FUJIWARA K. et.al. Identification of the prolactin-releasing peptide-producing cell in the rat adrenal gland. **Regulatory Peptides**, v.126, p.97-102, 2005.

FUXE, H. et al. Prolactin-like immunoreactivity: localization in the terminals of rat hypothalamus. **Science**, v.196, p.889-900, 1977.

HARLAN, R. E.; SHIVERS, B.D.; PFAFFSW. Distribution and partial characterization of immunoreactive prolactin in the rat brain. **Neuroendocrinology**, v.49, p.7-22, 1989.

REICHLIN, S. Neuroendocrine-immune interactions. **New England Journal of Medicine**, v.329, p.1246-1253, 1993.