


# LESÃO AXONAL DIFUSA: TRATAR OU NÃO TRATAR? REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

## *DIFFUSE AXONAL INJURY: TREATING OR NOT TREATING? SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS*

doi 10.36977/ercct.v21i2.274

Revisão

[João Eduardo Miranda Lima<sup>1</sup>](#)

 <https://orcid.org/0000-0002-7956-1040>

[Milena Nunes Alves de Sousa<sup>2</sup>](#)

 <https://orcid.org/0000-0001-8327-9147>

### RESUMO

A lesão axonal difusa (LAD) pode trazer déficits irreversíveis na conectividade cerebral. Embora seja um dos principais desfechos da lesão cerebral traumática (LCT), não existem tratamentos efetivos. Objetivou-se analisar a efetividade dos tratamentos comparados com grupos controle na LAD. Revisão Sistemática de Intervenção, com buscas na Medical Publisher, Biblioteca Virtual em Saúde, World Wide Science e Science Direct, a partir dos descritores "Diffuse Axonal Injury", Treatment e Progesterone. Utilizou-se o Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation para determinar a confiabilidade dos ensaios. Incluíram-se seis estudos. Dos 303 pacientes diagnosticados, 56,7% recebeu progesterona, cujos efeitos neuroprotetores foram moderação nos níveis de citocina, redução da lesão e efeito antioxidante. A Amantadina proporcionou melhorias mais rápidas da função cerebral, a Citolina e a Boswellia Serrata provocaram efeitos neuroprotetivos e efeitos adversos foram leves ou desprezíveis. Mesmo com o histórico de falha em casos de LCT, pacientes com LAD se beneficiaram com o uso da progesterona em longo prazo. Efeitos neuroprotetores da Citolina são evidenciados em doenças neurodegenerativas e da Amantadina em quadros extrapiramidais. A Boswellia Serrata possui resultados positivos na esclerose múltipla. Cinco dos seis tratamentos foram efetivos em maioria dos parâmetros avaliativos. Para estudos futuros, são necessários cenários multicêntricos com populações maiores.

**Palavras-chave:** Lesão axonal difusa; Doenças Neurodegenerativas; Terapêutica; Progesterona; Neuroproteção.



Revista de Cultura, Ciência e Tecnologia

[www.uvanet.br/essentia](http://www.uvanet.br/essentia)

Recebido em: 04/11/2021

Aprovado em: 09/05/2022

#### Autor para correspondência:

João Eduardo Miranda Lima

E-mail: [joalima1@medfiponline.edu.br](mailto:joalima1@medfiponline.edu.br)



Copyright (c) 2022 Essentia - Revista de Cultura, Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual Vale do Acaraú  
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos. (UNIFIP). Campina Grande, São Paulo, Brasil. E-mail: [joalima1@med.fiponline.edu.br](mailto:joalima1@med.fiponline.edu.br)

<sup>2</sup>Enfermeira. Doutora em Promoção da Saúde pela Universidade de Franca (UNIFRAN). Docente e Pró-reitora de Pesquisa e Extensão da UNIFIP. Campina Grande, São Paulo, Brasil. E-mail: [milenanunes@fiponline.edu.br](mailto:milenanunes@fiponline.edu.br)

## ABSTRACT

*Diffuse axonal injury (DAI) can bring irreversible deficits in brain connectivity. Although it's one of the main outcomes of traumatic brain injury (TBI), there are no effective treatments. The objective was to analyze the effectiveness of treatments compared to control groups in the DAI. Systematic Review of Intervention, with searches in the Medical Publisher, Virtual Health Library, World Wide Science and Science Direct, using the descriptors "Diffuse Axonal Injury", Treatment and Progesterone. The Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation was used to determine the reliability of the trials. Six studies were included. Of the 303 patients diagnosed, 56.7% received progesterone, which neuroprotective effects were moderation in cytokine levels, lesion reduction and antioxidant effect. Amantadine provided faster improvements in brain function. Citicoline and Boswellia Serrata caused neuroprotective effects. Adverse effects were mild or trifling. Even with the history of failure in TBI cases, patients with DAI have benefited from the long-term use of progesterone. Neuroprotective effects of Citicoline are evidenced in neurodegenerative diseases and Amantadine in extrapyramidal conditions. Boswellia Serrata had positive results in multiple sclerosis. Five out of the six treatments were effective on most evaluative parameters. For future studies, multicenter scenarios with larger populations are needed.*

**Keywords:** Diffuse axonal injury; Neurodegenerative Diseases; Therapeutics; Progesterone; Neuroprotection.

## INTRODUÇÃO

A lesão axonal difusa (LAD) é entendida como um conjunto de danos aos axônios dos hemisférios cerebrais, corpo caloso, tronco e às vezes também do cerebelo (ADAMS et al., 1989). Este dano generalizado é uma consequência de lesões cerebrais traumáticas (LCT) agudas ou repetitivas que culminam em déficits na conectividade do cérebro e com o tempo pode ou não se recuperar (SU; BELL, 2016). Nos Estados Unidos da América, em 40% a 50% das LCT's que exigem admissão hospitalar, a LAD é o mecanismo de trauma predominante (MEYTHALER, 2001).

Na LCT ocorrem dois efeitos traumáticos básicos: o choque do impacto cerebral, e o efeito traumático inercial causado pela aceleração e desaceleração, que resulta em efeitos de cisalhamento, estiramento e/ou tosquiamento das fibras longas (LOPES, 2012). Os efeitos inflamatórios que se seguem após uma LAD ainda não estão completamente elucidados, entretanto, há estudos que mostram elevações de fatores inflamatórios fundamentais (interleucina1, interleucina6 e fator de necrose tumoral alfa) após a lesão (LIN; WEN, 2013).

Em uma investigação brasileira retrospectiva de prevalência em sobreviventes de LCT graves admitidos em um Hospital Geral, dentre as lesões primárias predominantes, a LAD foi causa primária de lesão em 26% dos 57 prontuários analisados, atrás somente de hemorragia subaracnóidea (56%) e hematoma subdural (37%) (MASCHKE, 2012). Em outro estudo de vítimas fatais de acidente de trânsito, em um espaço amostral de 120 vítimas, a

LAD estava associada à contusão cerebral em 89,5% dos casos (PITTELLA; GUSMÃO, 1999).

Apesar do exposto, no cenário atual, um relato de caso de uma paciente infectada pelo novo coronavírus (COVID-19) evidenciou achados radiológicos e quadro clínico característico de LAD sem nenhum mecanismo traumático, indicando possibilidade de correlação entre doença pulmonar aguda, hipoxemia e LAD (LOPEZ-FERNÁNDEZ; QUINTANA-DIAZ; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, 2020).

Geralmente a LAD é diagnosticada após um LCT em que a Escala de coma de Glasgow permanece menor que oito por mais de seis horas consecutivas, com o paciente apresentando alterações neurológicas bilaterais (MESFIN et al., 2021). Sabe-se também que a desconexão axonal no momento do LCT, conhecida como "axotomia primária", é relativamente rara, sendo a axotomia secundária a principal causa de LAD, devido aos efeitos que a substância cinzenta cerebral enfrenta no momento pós-traumático (JOHNSON, 2013).

Em uma revisão sistemática com metanálise, os casos de LAD com lesão do corpo caloso se associaram mais a desfechos desfavoráveis aos pacientes e, também, a LAD associado à LTC também consolidaram com quadros mais graves (VAN EIJCK, 2018). Ainda em termos prognósticos, quadros neurodegenerativos são de frequente ocorrência após eventos traumáticos, tais como Alzheimer e encefalopatia traumática crônica, e estudos afirmam que o local e a extensão de uma LAD irão predizer a gravidade da degeneração da substância branca (GRAHAM et al., 2020).

Os membros familiares dos pacientes também adquirem alterações comportamentais após terem um membro da família vítima de LAD, isto devido à forma que esta condição afeta a qualidade de vida dos pacientes (SARDINHA et al., 2019). Ainda de acordo com a pesquisa de coorte realizada por Sardinha et al. (2019), pôde-se evidenciar que renda, idade, e a gravidade da lesão influenciam diretamente em quadros comportamentais dos familiares, que podem se manifestar como ansiedade, depressão, mudanças no comportamento e irritabilidade.

Em termos diagnósticos, a ressonância magnética e tomografia computadorizada não apresentam uma sensibilidade tão elevada para o devido diagnóstico de LAD, então novos estudos demonstrando novas técnicas têm sido produzidos, e dentre eles, a Imagem de Tensor de Difusão tem demonstrado ser uma boa alternativa diagnóstica (KWON; JANG, 2012). Também, tecnologias com biomarcadores possibilitam diagnósticos mais precoces, previsão de possíveis prognósticos e chances melhores alternativas terapêuticas (LI et al., 2010).

Entretanto, por mais que a LAD seja um dos principais desfechos mais comuns da LCT, ainda não há drogas efetivas no combate ao controle ou

avanço dessa condição (HUANG et al., 2017). Por esta razão, surge a necessidade de se buscar terapias alternativas que possibilitem um tratamento mais objetivo, prevenir agravos e melhorar a qualidade de vida tanto do paciente como da própria família.

Assim sendo, o objetivo desse estudo consiste em analisar a efetividade de alguns tratamentos comparados a grupos controle na lesão axonal difusa, com finalidade de se saber se há efeitos de neuroproteção e melhora do prognóstico.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo se trata de uma Revisão Sistemática de Intervenção/Tratamento com Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), que são ferramentas de alto potencial para se tomar decisões clínicas na prática médica (BARBOSA et al., 2019). A questão PICO (paciente, intervenção, comparação e outcomes/desfecho) é uma ferramenta defendida pela Prática Baseada em Evidências, cujo princípio é a decomposição seguida da organização dos problemas clínicos que surgem na prática assistencial, de ensino ou de pesquisa (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). A formulação da questão PICO para o presente estudo foi: "em pacientes diagnosticados com LAD,

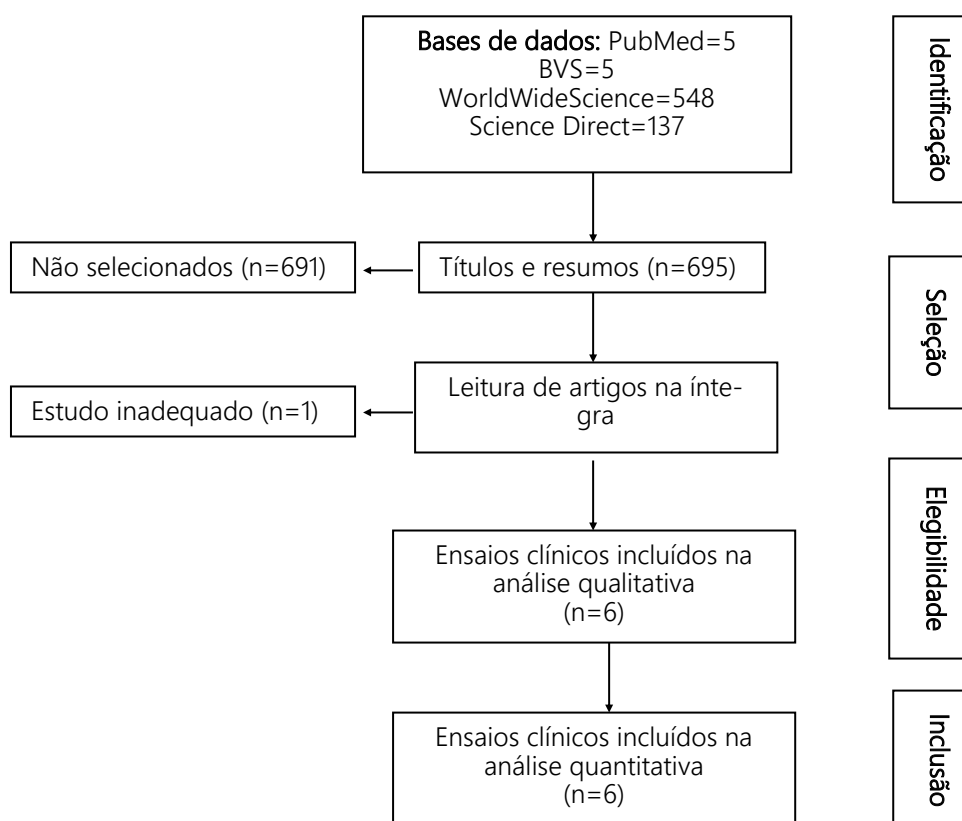
qual a efetividade dos tratamentos para efeitos de neuroproteção?".

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica e transversal em meios eletrônicos, em busca de publicações de artigos nas seguintes bases de dados determinadas como fontes de pesquisa: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), World Wide Science e Science Direct. Fizeram-se uso dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) no idioma inglês: "Diffuse Axonal Injury", Progesterone e Treatment. Tais DeCS foram pesquisados com o operador Booleano "AND".

A amostra foi delineada de acordo com os filtros de pesquisa determinados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Como critérios de inclusão, têm-se: responder à questão PICO e artigos do tipo ECR. Dentre os critérios de exclusão, foram excluídos: artigos que não sejam ECR, artigos que não incluam pacientes diagnosticados com LAD e artigos repetidos entre as bases de dados consultadas. Nas bases de dados consultadas e sem o refinamento dos estudos, têm-se um total de: 695 artigos publicados em meios eletrônicos.

Descreve-se na figura 1 o fluxograma da extração de dados, que segue recomendação do Prisma statement, cujo princípio é estruturar a busca nas revisões sistemáticas e meta-análises (MOHER et al., 2007).

Figura 1: Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos com base na Recomendação Prisma. Patos, Paraíba, Brasil. 2021. Pesquisa em bases de dados.



A avaliação da elegibilidade dos estudos selecionados foi realizada por via da análise aos pares, no qual o primeiro autor (LIMA) e a orientadora (SOUZA) realizaram a avaliação em duas etapas de forma independente. A primeira etapa ocorrerá pela leitura do título e resumo dos possíveis artigos a serem selecionados. Na segunda etapa, os possíveis artigos serão lidos por completo, e posteriormente aprovados com o consentimento dos dois avaliadores.

Com a finalidade de instrumento de coleta, foi formulada uma matriz de síntese, com as seguintes variáveis: autor, ano de publicação, título, país de origem, base de dados, tipo de estudo, grupo analisado, medicamentos usados, tempo de tratamento, achados principais e conclusão dos estudos. A confiabilidade das estimativas da qualidade das evidências foi avaliada pelo Grades

of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (sistema GRADE), que determina a qualidade da evidência por via da classificação dos estudos em quatro diferentes níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo (GALVÃO; PEREIRA, 2015).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 aponta a matriz de síntese preenchida com os dados relacionados às características dos estudos. Dentre os estudos selecionados, todos (100%) foram ensaios clínicos randomizados e publicados no PubMed, ressaltando-se três (50%) como do tipo duplo-cego. O país que centrou maior parte das produções foi o Irã (83,5%; n=5).

Quadro 1: Especificações dos estudos de acordo com o ano de publicação. Patos, Paraíba, Brasil. 2021. Pesquisa em bases de dados.

Ano	Tipos de estudos	Tipo de estudo	Base de dados	País
2002	<i>Amantadine to Improve Neurorecovery in Traumatic Brain Injury–Associated Diffuse Axonal Injury: A Pilot Double-blind Randomized Trial</i>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	PubMed	EUA
2013	<i>The effect of Boswellia Serrata on neurorecovery following diffuse axonal injury</i>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	PubMed	Irã
2013	<i>Effect of progesterone administration on prognosis of patients with diffuse axonal injury due to severe head trauma</i>	Ensaio clínico randomizado	PubMed	Irã
2014	<i>Effects of citicoline on level of consciousness, serum level of fetuin-A and matrix Gla-protein (MGP) in trauma</i>	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	PubMed	Irã
2016	<i>What are the progesterone-induced changes of the outcome and the serum markers of injury, oxidant activity and inflammation in diffuse axonal injury patients?</i>	Ensaio clínico randomizado	PubMed	Irã
2017	<i>Does progesterone improve outcome in diffuse axonal injury?</i>	Ensaio clínico randomizado	PubMed	Irã

Demonstra-se no quadro 2, dados relacionados aos autores, grupos analisados, medicamentos com os modos de uso, tempo de tratamento e os respectivos resultados. Ao todo, 303 pacientes participaram dos estudos analisados. A droga mais estudada foi a progesterona 1 mg/kg de 12 em 12 horas por 5 dias, correspondendo a 50% (n=3) dos estudos e 56,7% (n=172) dos pacientes randomizados.

A Progesterona 1 mg/kg de 12 em 12 horas por 5 dias foi o tipo de tratamento mais usado. Ficou evidenciado que seus efeitos neuroprotetores se dão principalmente pela moderação dos níveis de citocinas, redução da lesão e efeito antioxidante. Tais fatores levariam a melhora do desfecho clínico dos pacientes. Os estudos levantaram ainda o fato de essa droga possuir efeitos colaterais insignificantes, trazendo benefícios aos resultados neurológicos significantes até 3 meses após um quadro de LCT grave.

Outras abordagens também foram evidenciadas. A Amantadina de 200mg por 6 semanas provocou uma forte tendência de melhora da função cerebral mais rápida em até 3 meses após a lesão, independente do período em que foi administrada nos grupos estudados (nas primeiras seis semanas, ou nas 6 semanas seguintes). O fitoterápico BS, por via da escala DRS, não demonstrou melhoras significativas de forma global, mas nos subescores de função cognitiva e da capacidade de autocuidado, ficou evidenciada uma significativa melhora dos grupos que receberam tratamento.

Já a Citicolina endovenosa de 6 em 6 horas por 15 dias demonstrou efeitos de proteção para danos inflamatórios e calcificações vasculares. Tais efeitos ocorreram em concomitância com aumento dos níveis de fetuína-A e MGP. Porém, a Citicolina foi neutra nos níveis de consciência e na ECG.

Quadro 2: Descrição dos estudos realizados pelos autores quanto aos tratamentos e suas conclusões. Patos, Paraíba, Brasil. 2021. Pesquisa em bases de dados (continuação na próxima página).

Autores	Grupo analisado	Medicamentos usados	Tempo de tratamento	Conclusão
Meythaler <i>et al.</i>	35 indivíduos, que tiveram uma LCT em um acidente de transporte e foram vistos inicialmente com uma pontuação na ECG (Escala de Coma de Glasgow) de 10 ou menos nas primeiras 24 horas após a admissão.	Amantadina 200 mg	6 semanas com tratamento e 6 semanas com placebo.	Houve uma tendência consistente de melhora funcional mais rápida, independentemente de quando um paciente com LCT associado a LAD foi iniciado em Amantadina nos primeiros 3 meses após a lesão.
Moein <i>et al.</i>	38 pacientes com pura LAD	Cápsula de <i>Boswellia serrata</i> (BS) 3 vezes ao dia	6 semanas com o tratamento e 6 semanas com placebo	Esses resultados sugerem que a resina de BS não afeta significativamente o resultado geral, mas pode melhorar o resultado cognitivo de pacientes com LAD.

Autores	Grupo analisado	Medicamentos usados	Tempo de tratamento	Conclusão
<i>Shakeri et al.</i>	76 pacientes que chegaram dentro de 8 horas da lesão com uma pontuação de ECG $\leq 8$ .	Progesterona 1 mg/kg de 12 em 12 horas	5 dias	<p>O uso de progesterona pode melhorar significativamente os resultados neurológicos de pacientes que sofrem LCT grave até 3 meses após a lesão, especialmente aqueles com <math>5 \leq \text{ECG} \leq 8</math>, proporcionando um benefício potencial ao tratamento de pacientes com LCT aguda grave. Considerando que esta droga não teve efeitos colaterais significativos, então a progesterona pode ser usada em pacientes com LCT grave como uma droga neuro-protetora.</p>
<i>Shokouhi et al.</i>	58 pacientes com diagnóstico de LAD e ECG $\leq 8$ .	Citicolina endovenosa de 6 em 6 horas	15 dias	<p>Os resultados deste estudo sugerem efeitos neutros da citicolina no nível de consciência e ECG. Através do aumento dos níveis de fetuína-A e MGP, a citicolina pode ter efeitos protetores contra danos inflamatórios e calcificação vascular secundária para traumatismo craniano.</p>
<i>Mofid et al.</i>	48 pacientes do sexo masculino com LAD.	Progesterona 1 mg/kg de 12 em 12 horas	5 dias	<p>A progesterona pode melhorar o desfecho em pacientes com LAD, provavelmente por meio da modulação dos níveis de citocinas, da redução da lesão e da atividade oxidante.</p>
<i>Soltani et al.</i>	48 pacientes com LAD e Escala de Coma de Glasgow de 3-12, admitidos dentro 4 horas após a lesão.	Progesterona 1 mg/kg de 12 em 12 horas	5 dias	<p>A progesterona pode ser neuroprotetora em pacientes com LAD. No entanto, grandes ensaios clínicos são necessários para avaliar a progesterona como um droga promissora na LAD.</p>

Aborda-se no quadro 3 a qualidade das evidências de acordo com o sistema GRADE. A análise feita pelos autores do presente estudo classificou os seis ECRs como de qualidade alta. Os

estudos obtiveram presença de evidência indireta, pois suas intervenções foram comparadas com placebo. Entretanto, as evidências indiretas não bem classificadas.

Quadro 3: Avaliação da qualidade dos estudos selecionados para compor essa pesquisa - Fatores responsáveis pela diminuição do nível de evidência. Patos, Paraíba, Brasil. 2021. Pesquisa em bases de dados.

Autores	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade
Meythaler <i>et al.</i>	Não há	Não há	Presente	Não há	Não há	Alta
Moein <i>et al.</i>	Não há	Não há	Presente	Não há	Não há	Alta
Shakeri <i>et al.</i>	Não há	Não há	Presente	Não há	Não há	Alta
Shokouhi <i>et al.</i>	Não há	Não há	Presente	Não há	Não há	Alta
Mofid <i>et al.</i>	Não há	Não há	Presente	Não há	Não há	Alta
Soltani <i>et al.</i>	Não há	Não há	Presente	Não há	Não há	Alta

A LAD é um fenômeno bastante presente em quase todos os quadros de LCT moderado à grave, podendo aquela ser subjacente a muitos sintomas de LCT, tais como disfunção cognitiva e o início de processos neurodegenerativos que corroboram para o desenvolvimento de demência (RABINOWITZ; SMITH, 2016). Foi constatado que o LCT pode ser um gatilho para processos neurodegenerativos no cérebro, visto que um único LCT grave ou repetidas lesões encefálicas traumáticas possuem capacidade de instalar quadros demenciais, principalmente a encefalopatia traumática crônica (JOHNSON *et al.*, 2017).

Além disso, apesar de em muitos casos a LAD se associar com outras lesões intracranianas, curiosamente os desfechos de LAD não isolada não são piores do que os de LAD pura (KIM *et al.*, 2018).

Singularmente para o diagnóstico da LAD, três problemas são identificados de acordo com a literatura, sendo eles a falta de evidências científicas que sustentam o critério diagnóstico de ausência de consciência por seis horas (para diferenciar de concussão cerebral), a baixa sensibilidade da ressonância nuclear magnética (RNM) convencional de cérebro na detecção das lesões da LAD e o termo inadequado "difusa" na denominação desta lesão, com o fato de que a biópsia cerebral é definitivamente confirmatória, porém impossível de se realizar em humanos vivos (JANG, 2020). Clinicamente, a LAD é mais um diagnóstico de exclusão, estando os dois sintomas mais evidentes a inconsciência prolongada ou disfunção cognitiva após um trauma cerebral (SMITH; MEANEY; SHULL, 2003).

Após avaliação de 24 pacientes com LAD moderada à grave com dois, seis e 12 meses após a

lesão, um estudo concluiu que a hemorragia pode ser um preditor de redução do volume de substância branca, mas não em relação às funções executivas e memória verbal episódica (FELTRIN *et al.*, 2018). Ainda de acordo com a pesquisa, a atrofia cerebral progrediu com o tempo, entretanto os pacientes obtiveram melhoras nas funções cognitivas avaliadas, sendo estas melhorias atribuídas à neuroplasticidade.

Sabe-se que os mecanismos autofágicos e apoptóticos das células no organismo, podem sofrer influência de outros hormônios. Receptores de esteróides são reguladores desse processo, e sua atuação em outras patologias ainda é complexa, mas sabe-se que receptores de estrogênio, progesterona e mineralocorticóides medeiam reações antiapoptóticas, ficando a progesterona mais particular aos casos de lesões traumáticas e isquêmicas do cérebro (WNUK; KAJTA, 2017).

A progesterona é um dos principais hormônios sexuais para o estabelecimento e preservação da gravidez, além de ter a capacidade de induzir certas alterações morfológicas no sistema nervoso central e periférico. Desse modo, além desse hormônio influenciar o desenvolvimento do sistema nervoso, ficou comprovado também que no adulto possui um papel na plasticidade neuronal (THEISS; THEISS, 2019).

Shakeri *et al.* (2013) obtiveram em seus resultados uma melhor taxa de recuperação e pontuação no Glasgow Outcome Scale (GOS) com os pacientes que receberam progesterona comparados ao grupo controle avaliados num período de três meses (50% versus 21%). Houve

também uma diferença com significância estatística ( $p = 0,03$ ) na porcentagem de resultado favorável entre os dois grupos com escala de coma de Glasgow (GCS) de 5–8.

Na pesquisa de Mofid et al. (2016), o grupo que recebeu progesterona obteve escores superiores no GOS estendida (GOS-E) e na functional independence measure (FIM), nos seis meses de acompanhamento, com os valores de significância ( $p < 0,05$ ) e alta significância ( $p < 0,01$ ) estatísticas, respectivamente. 24 horas após a lesão, foram achados: redução nos níveis séricos de IL-1 $\beta$  ( $p < 0,05$ ), malondialdeído ( $p < 0,001$ ) e proteína cerebral S-100B ( $p < 0,05$ ) com aumento nos níveis séricos de IL-6 ( $p < 0,01$ ) e TGF- $\beta$ 1 ( $p < 0,05$ ). E seis dias após a lesão, observaram no mesmo grupo: níveis mais baixos de malondialdeído e S-100B, com níveis mais altos de TGF- $\beta$ 1 ( $p < 0,05$ ).

Com a investigação de Soltani et al. (2017), comparando ao grupo controle, o grupo de progesterona obteve pontuações GOS-E ( $p < 0,01$ ) e FIM ( $p < 0,05$ ) superiores, seis meses após a lesão. A mortalidade também foi encontrada no grupo controle ( $p < 0,05$ ), e efeitos adversos relacionados à administração da progesterona não foram encontrados durante o período de avaliação.

É sabido que a efetividade da progesterona na LCT para neuroproteção ficou mais evidenciada em estudos com animais, mas infelizmente falhou nos ensaios clínicos realizados em grandes estudos (SCHUMACHER et al., 2016). Caso contrário, a progesterona seria uma das principais drogas de escolha em pacientes com lesão traumática. Entretanto, ainda não se tem tantos estudos bem difundidos para a efetividade desse hormônio para a LAD. Nos estudos analisados, os pacientes com LCT grave associado à LAD, obtiveram boas respostas em longo prazo.

A citicolina, um fármaco que auxilia na síntese de fosfolípidos, demonstrou efeitos neutros nos níveis de consciência e na escala de coma de Glasgow, cujos efeitos protetores ocorrem por via do aumento dos níveis de fetuína-A e matriz Gla-proteína, resultando em proteção contra danos inflamatórios e calcificação secundária à LCT (SHOKOUHI et al., 2014).

Nos resultados de Shokouhi et al. (2014), os níveis médios da ECG melhoraram em ambos os grupos, com diferença estatística pouco significativa ( $p > 0,05$ ). Os níveis séricos de fetuína-A, um reagente de fase negativa, aumentaram no grupo tratado com Citicolina ( $p = 0,012$ ), enquanto essas alterações foram insignificantes para os controles ( $p = 0,455$ ). Os níveis séricos de Matrix-Gla protein (MGP), um inibidor da calcificação, aumentaram nos casos ( $p = 0,046$ ). Praticamente, não houve alterações alguma no grupo controle ( $p = 0,405$ ).

Os efeitos neuroprotetores da citicolina ficaram evidentes em outras doenças como: doença glaucomatosa progressiva, doença vascular cerebral e algumas doenças neurodegenerativas (IULIA et

al., 2017). De acordo com uma revisão sistemática, seu uso também está presente na prevenção da progressão da demência, melhora do prognóstico de acidente vascular cerebral, além do efeito positivo na aprendizagem e nas funções cognitivas da população em geral (JASIELSKI et al., 2020). Fica evidente, portanto, que a citicolina possui uma gama de efeitos para quadros neurológicos, mas seus efeitos para tratamento traumático ainda são pouco evidente.

A Boswellia Serrata (BS) é uma erva medicinal que, segundo o estudo, não possui efeito em resultados gerais em pacientes com LAD, mas pode melhorar os resultados cognitivos (MOEIN et al., 2013). Grande parte das evidências científicas do uso desse fitoterápico ainda se concentra em estudos realizados com animais. Entretanto, em pacientes com queixas subjetivas de deficiência cognitiva relacionada à esclerose múltipla, o fitoterápico foi responsável por melhorar escores de avaliação cognitiva (MAJDINASAB et al., 2016).

Moein et al. (2013), observou que o uso da BS causou uma tendência não significativa para a melhoria nos escores totais da Disability rating scale (DRS). Entretanto, nos subescores da DRS, houve melhora significativa na "capacidade cognitiva de autocuidado" durante as primeiras 6 semanas no grupo A em BS em comparação com uma insignificante recuperação espontânea no grupo B com placebo. Outrossim, ambos os grupos experimentaram um aumento quase significativo nos itens relacionados à função cognitiva do DRS durante os períodos em que receberam o tratamento com o fitoterápico. Eventos adversos foram classificados como leve, e tiveram frequência semelhante entre os grupos.

O fármaco antiviral Amantadina possui efeitos conhecidos também na doença de Parkinson, sobretudo contra a doença de Parkinson, reações extrapiramidais e neuralgia pós-herpética (DECS, 2020). Entretanto, seus mecanismos de ação ainda não estão totalmente elucidados. É bastante frequente seu uso off-label com finalidade de neuro-recuperação, principalmente nos casos de reabilitação aguda após lesões cerebrais, mas os estudos ainda não abrangem populações grandes, limitando a significância dos resultados (MA; ZAFONTE, 2020).

De acordo com Meythaler et al. (2002), nas 6 primeiras semanas que recebeu o tratamento, o grupo 1 melhorou nas pontuações: 14,3 pontos no Mini Mental Status (MMSE) ( $p = .0185$ ), 9,8 pontos no DRS ( $p = .0022$ ), 0,8 pontos no GOS ( $p = .0077$ ), e 15,1 pontos na FIM Cognitiva (FIM-cog) ( $p = .0033$ ). Mas não houve nenhuma melhora nas 6 semanas seguintes em que o mesmo com placebo ( $p > .05$ ). O grupo 2, que recebeu a droga na segunda seis semanas de análise, obteve melhora espontânea nas 6 primeiras semanas com placebo ( $P = .0015$ ), tais como: 10,5 pontos no MMSE, 9,4 pontos no DRS ( $p = .0006$ ), 0,5 pontos no GOS ( $P = .0231$ ), e 11,3 pontos no FIM-cog ( $P = .0030$ ,



classificação sinalizada de Wilcoxon). No entanto, após a administração da droga nas semanas seguintes, ganhou um adicional estatisticamente significativo de 6,3 pontos de recuperação no MMSE ( $P = .0409$ ), 3,8 pontos no DRS ( $P = .0099$ ), 0,5 pontos no GOS ( $P = .4008$ ), e 5,2 pontos no FIM-cog ( $P = .0173$ , classificação sinalizada de Wilcoxon).

Para fatores prognósticos, estudos de Coorte foram realizados para avaliar a qualidade de vida dos pacientes após a LAD. De acordo com o estudo de Humble et al. (2018), o uso da RNM é eficiente na determinação do resultado funcional intra-hospitalar de curto prazo, e não há associação entre LCT e LAD na determinação de prognósticos à longo prazo. Em outro estudo de coorte, ficou evidenciado que mais da metade dos 134 pacientes avaliados obtiveram resultado funcional favorável e boa qualidade de vida relacionada à saúde à longo prazo (VAN EIJCK et al., 2018).

Demograficamente, pacientes mais jovens estão associados a uma recuperação mais favorável na velocidade de processamento cognitivo e nas funções executivas (RABINOWITZ et al., 2018). Uma análise epidemiológica do LCT no Brasil elucidou que os jovens do sexo masculino se enquadram como um grupo de risco de LCT, devido à alta prevalência de LCT nesta população e a evolução prognóstica se associa a alguns fatores como idade, gravidade do trauma e tipo de lesão (DO CARMO et al., 2020).

Perante a avaliação das evidências por via do sistema GRADE e dos dados que foram analisados, há elevada recomendação para realização de cinco das seis intervenções analisadas. O fitoterápico BS não obteve expressiva melhora nos parâmetros analisados pelo próprio estudo em que foi analisada. Entretanto, o contraste entre as investigações e a literatura consultada, demonstra uma grande necessidade de realização de mais estudos para a formulação de métodos terapêuticos mais eficazes e direcionados para benefício dos pacientes com LAD. Mas ainda sim, pela análise estatística, os resultados apontaram importante significância, tornando elevada a recomendação de algum tipo de intervenção para melhora do desfecho dos pacientes.

Entre as limitações do presente estudo, considera-se principalmente a ausência de estudos com evidência direta, fazendo comparação de uma intervenção com a outra. Outra limitação encontrada foi a falta de estudos multicêntricos com populações maiores.

## CONCLUSÃO

Cinco dos seis tipos de tratamentos realizados expressaram resultados positivos em maioria dos parâmetros avaliativos empregados pelos respectivos estudos. Porém, as amostras pequenas e a ausência de estudos multicêntricos

levantam a necessidade de investigações mais complexas. Somado isso, a análise da literatura chamou atenção para problemas relacionados ao diagnóstico da LAD, o que pode ser um fator que dificulte o direcionamento da produção de ECRs de intervenção.

## REFERÊNCIAS

BARBOSA, F. T. et al. Tutorial para execução de revisões sistemáticas e metanálises com estudos de intervenção em anestesia. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, v. 69, n. 3, p. 299-306, 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rba/a/GhGJS6XPLX8NyZpTDhLMgnF/abstract/?lang=pt>>.

DO CARMO, J. et al. Traumatismo cranioencefálico no Brasil: análise epidemiológica. *Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás "Cândido Santiago"*, v. 6, n. 3, p. e6000014-e6000014, 2020. Disponível em: <<https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/249>>.

FELTRIN, F. S. et al. Longitudinal changes in brain volumetry and cognitive function safter moderate and severe diffuse axonal injury. *Brain injury*, v. 32, n. 11, p. 1413-1422, 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02699052.2018.1494852>>.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 24, p. 173-175, 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ress/a/9tbNZ54pBHn6trS8tCkRRbD/?lang=pt>>.

GRAHAM, N. S. N. et al. Diffuse axonal injury predicts neurodegeneration after moderate-severe traumatic brain injury. *Brain*, v. 143, n. 12, p. 3685-3698, 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/brain/article-abstract/143/12/3685/5939813>>.

HUANG, T. et al. Protection of FK506 against neuronal apoptosis and axonal injury following experimental diffuse axonal injury. *Molecular medicine reports*, v. 15, n. 5, p. 3001-3010, 2017. Disponível em: <<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.6350?text=fulltext>>.

HUMBLE, Stephen S. et al. Prognosis of diffuse axonal injury with traumatic brain injury. *The journal of trauma and acute care surgery*, v. 85, n. 1, p. 155, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026031/>>.

IULIA, Chitu et al. Citicoline—a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. *Romanian journal of ophthalmology*, v. 61, n. 3, p. 152, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5710031/>>.

JANG, S. H. Diagnostic Problems in Diffuse Axonal Injury. *Diagnostics*, v. 10, n. 2, p. 117, 2020.

- Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2075-4418/10/2/117>>.
- JASIELSKI, Patryk et al. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*, v. 12, n. 10, p. 3113, 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/3113>>.
- JOHNSON, V. E. et al. Traumatic brain injury as a trigger of neurodegeneration. *Neurodegenerative diseases*, p. 383-400, 2017. Disponível em: <[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-57193-5\\_15](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-57193-5_15)>.
- JOHNSON, V. E.; STEWART, W.; SMITH, D. H. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Experimental neurology*, v. 246, p. 35-43, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014488612000337>>.
- KIM, M. et al. Diffuse axonal injury (DAI) in moderate to severe head injured patients: Pure DAI vs. non-pure DAI. *Clinical neurology and neurosurgery*, v. 171, p. 116-123, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846718302257>>.
- KWON, H.; JANG, S. H. The usefulness of diffusion tensor imaging in detection of diffuse axonal injury in a patient with head trauma. *Neural regeneration research*, v. 7, n. 6, p. 475, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350136/>>.
- LI, H. et al. Effect of  $\alpha 7nAChR$  on learning and memory dysfunction in a rat model of diffuse axonal injury. *Experimental cell research*, v. 383, n. 2, p. 111546, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014482719303982>>.
- LIN, Y.; WEN, L. Inflammatory response following diffuse axonal injury. *International journal of medical sciences*, v. 10, n. 5, p. 515, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3607236/>>.
- LOPES, E. Lesão Difusa Cerebral Após Trauma. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, v. 11, n. 1, p. 11-114, 2012. Disponível em: <<http://periodicos.unifor.br/RBPS/articulo/download/1840/1960>>.
- LOPEZ-FERNÁNDEZ, A.; QUINTANA-DÍAZ, M.; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, M. Diffuse axonal injury associated with COVID-19 infection. *Medicina clínica (English ed.)*, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473021/>>.
- MA, H. M.; ZAFONTE, R. D. Amantadine and memantine: a comprehensive review for acquired brain injury. *Brain injury*, v. 34, n. 3, p. 299-315, 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02699052.2020.1723697>>.
- MAJDINASAB, N. et al. Effect of *Boswellia serrata* on cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *Journal of Herbal Medicine*, v. 6, n. 3, p. 119-127, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210803316300458>>.
- MASCHKE, V. P. Perfil dos pacientes sobreviventes ao traumatismo cranioencefálico grave admitidos em hospital geral. 2012. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sus-32205>>.
- MESFIN et al. Diffuse Axonal Injury. Stat Pearls Publishing, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448102/>>.
- MEYTHALER, J. M. et al. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, v. 82, n. 10, p. 1461-1471, 2001. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003999301969485>>.
- MOEIN, P. et al. The effect of *Boswellia serrata* on neurorecovery following diffuse axonal injury. *Brain injury*, v. 27, n. 12, p. 1454-1460, 2013. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02699052.2013.825009>>.
- MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*, v. 8, n. 5, p. 336-341, 2010. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>>.
- OJO, J. O. et al. Chronic repetitive mild traumatic brain injury results in reduced cerebral bloodflow, axonal injury, gliosis, and increased T-tau and tau oligomers. *J Neuropathol Exp Neurol*, v. 75, n. 7, p. 636-655, 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnen/article-abstract/75/7/636/2579743>>.
- PITTELLA, J. E. H.; GUSMÃO, S. S. Contusão cerebral em vítimas fatais de acidente de trânsito: frequência e associação com outras lesões cranioencefálicas. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 57, n. 3B, p. 848-852, 1999. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/anp/a/vgPs4kSKrnGcTwBHCf5SfcQ/?lang=pt&format=html>>.
- RABINOWITZ, A. R. et al. Neuropsychological Recovery Trajectories in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: Influence of Patient Characteristics and Diffuse Axonal Injury—Erratum. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, v. 24, n. 3, p. 237, 2018. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-the-international-neuropsychological-society/article/neuropsychological-recovery-trajectories-in-moderate-to-severe-traumatic-brain-injury-influence-of-patient-characteristics-and-diffuse-axonal-injury/6F22CA4361481005F235BE84E4A89E63>>.

RABINOWITZ, A. R.; SMITH, D. H. Traumatic brain injury and rationale for a neuropsychological diagnosis of diffuse axonal injury. In: Genes, environment and Alzheimer's disease. Academic Press, 2016. p. 267-293. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09780128028513000097>>.

SANTOS, C. M. da C.; PIMENTA, C. A. de M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?lang=pt>>.

SARDINHA, D. S. et al. Behavioral changes and associated factors after diffuse axonal injury. Journal of Trauma Nursing, v. 26, n. 6, p. 328-339, 2019. Disponível em: <>.

SHOKOUHI, G. et al. Effects of citicoline on level of consciousness, serum level of fetuin-A and matrix Gla-protein (MGP) in trauma patients with diffuse axonal injury (DAI) and GCS  $\leq$  8. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery, v. 20, n. 6, p. 410-416, 2014. Disponível em: <<https://tjtes.org/jvi.aspx?pdire=travma&un=UTD-05769>>.

SMITH, D. H.; MEANEY, D. F.; SHULL, W. H. Diffuse axonal injury in head trauma. The Journal of head trauma rehabilitation, v. 18, n. 4, p. 307-316, 2003. Disponível em: <[https://journals.lww.com/headtraumarehab/Abstract/2003/07000/Diffuse\\_Axonal\\_Injury\\_in\\_Head\\_Trauma.3.aspx](https://journals.lww.com/headtraumarehab/Abstract/2003/07000/Diffuse_Axonal_Injury_in_Head_Trauma.3.aspx)>.

SOLTANI, Zahra et al. Does progesterone improve outcome in diffuse axonal injury? Brain injury, v. 31, n. 1, p. 16-23, 2017. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02699052.2016.1213421>>.

SU, E.; BELL, M. Diffuse axonal injury. Translational research in traumatic brain injury, v. 57, p. 41, 2016. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=F9WYCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA41&dq=%22Diffuse+axonal+injury%22+SU&ots=s9Pwf4c4Le&sig=mw25ADySKc1Jz8DKYfts7MobZnQ>>.

THEIS, Verena; THEISS, Carsten. Progesterone effects in the nervous system. The Anatomical Record, v. 302, n. 8, p. 1276-1286, 2019. Disponível em: <<https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ar.24121>>.

VAN EIJCK, M. M. et al. Diffuse axonal injury after traumatic brain injury is a prognostic factor for functional outcome: a systematic review and meta-analysis. Brain injury, v. 32, n. 4, p. 395-402, 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02699052.2018.1429018>>.

VAN EIJCK, M. et al. Patients with diffuse axonal injury can recover to a favorable long-term functional and quality of life outcome. Journal of neurotrauma, v. 35, n. 20, p. 2357-2364, 2018.

Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/neu.2018.5650>>.

WNUK, A.; KAJTA, M. Steroid and xenobiotic receptor signalling in apoptosis and autophagy of the nervous system. International journal of molecular sciences, v. 18, n. 11, p. 2394, 2017. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/18/11/2394>>.