

LESÃO ENCEFÁLICA HIPÓXICA EM VÍTIMAS FATAIS DE ACIDENTE DE TRÂNSITO

Prevalência, distribuição e associação com tempo de sobrevivência e outras lesões cranioencefálicas e extracranianas

Sebastião Silva Gusmão¹, José Eymard Homem Pittella²

RESUMO - *Objetivo*: Descrever a prevalência e a distribuição da lesão encefálica hipóxica e sua associação com tempo de sobrevivência e outras lesões cranioencefálicas e extracranianas. *Método*: Realizou-se o estudo anátomo-patológico macro e microscópico de 120 vítimas fatais de acidente de trânsito, independente do tempo de sobrevivência, necropsiadas no Instituto Médico Legal de Minas Gerais, em Belo Horizonte, no período entre 1989 e 1993. O estudo foi prospectivo e os indivíduos foram selecionados aleatoriamente. *Resultados*: Das 120 vítimas, 51 eram motoristas ou passageiros de veículos motorizados e 69 eram pedestres. Oitenta e três pacientes (69,2%) faleceram no local do acidente ou com menos de 24 horas de sobrevivência e 37 (30,8%) sobreviveram um ou mais dias. Evidência histológica de lesão encefálica hipóxica foi detectada em 23 (19,2%) dos 120 encéfalos. A prevalência foi de 4,8% entre os pacientes que sobreviveram menos de 24 horas e 51,4% para aqueles com um ou mais dias de sobrevivência. A lesão encefálica hipóxica foi encontrada principalmente no hipocampo e subículo (65,2%), tálamo (34,8%), neocórtex cerebral (26,1%) e núcleos da base (21,7%). Não se observou associação significativa entre lesão encefálica hipóxica e hipertensão intracraniana, trauma tóraco-abdominal e pneumonia e/ou meningite nos pacientes com sobrevivência igual ou superior a um dia. *Conclusão*: A lesão encefálica hipóxica ocorre em alta frequência em vítimas fatais de acidente de trânsito com um ou mais dias de sobrevivência, não estando significativamente associada a hipertensão intracraniana, trauma tóraco-abdominal e pneumonia e/ou meningite.

PALAVRAS-CHAVE: acidente de trânsito, lesão encefálica hipóxica, traumatismo cranioencefálico.

Hypoxic brain damage in victims of fatal road traffic accident: prevalence, distribution and association with survival time and other head and extracranial injuries

ABSTRACT - *Objective*: To describe the prevalence and distribution of hypoxic brain damage and its association with survival time and other head and extracranial injuries. *Method*: A macro and microscopical study of brain lesions in 120 victims of fatal road traffic accident, independent of the survival time, was made. The patients were autopsied in the Instituto Médico Legal de Minas Gerais, in Belo Horizonte, from 1989 to 1993. The study was prospective and the individuals were randomly chosen. *Results*: The 120 victims had sustained either a motor vehicle accident (51) or an auto-pedestrian injury (69). Eighty-three patients (69.2%) died instantaneously or survived less than 24 hours and 37 (30.8%) survived one or more days. Hypoxic brain damage occurred in 23 (19.2%) of the 120 brains. The prevalence was of 4.8% among the patients that survived less than 24 hours and of 51.4% for those with one or more days of survival. Hypoxic brain damage was found mainly in the hippocampus and subiculum (65.2%), thalamus (34.8%), cerebral neocortex (26.1%) and basal ganglia (21.7%). There was no significant association between hypoxic brain damage and increased intracranial pressure, thoracic-abdominal trauma and pneumonia and/or meningitis in the patients who survived one or more days. *Conclusion*: Hypoxic brain damage occurred in high frequency in fatal victims of road traffic accident that survived one or more days, not being significantly associated with increased intracranial pressure, thoracic-abdominal trauma and pneumonia and/or meningitis.

KEY WORDS: head injury, hypoxic brain damage, road traffic accident.

É frequente o acometimento do encéfalo por lesão hipóxica (lesão encefálica hipóxica - LEH) em indivíduos falecidos por traumatismo cranioencefálico

(TCE)¹. A LEH é uma das causas de coma traumático na ausência de lesão expansiva intracraniana. É o segundo achado mais frequente, depois da lesão axonal

Laboratório de Neuropatologia, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brasil: ¹Professor Adjunto; ²Professor Titular.

Recebido 2 Janeiro 2002, recebido na forma final 24 Abril 2002. Aceito 8 Maio 2002.

Dr. Sebastião Gusmão - Rua Padre Rolim 921/21 - 30130-090 Belo Horizonte MG - Brasil.

difusa, em pacientes que permanecem em estado vegetativo ou com incapacidade grave após o TCE²⁻⁴.

Foram realizados poucos estudos anátomo-patológico com análise microscópica sobre a LEH no TCE. Estes estudos foram realizados em pacientes vítimas de diferentes tipos de trauma e provenientes de unidades neurocirúrgicas, tendo apresentado, portanto, alguma sobrevida^{1,5-7}.

O objetivo deste estudo é analisar a prevalência e a distribuição da LEH em vítimas fatais de acidente de trânsito e sua associação com tempo de sobrevida e outras lesões cranioencefálicas e extracranianas.

MÉTODOS

Foram estudadas 120 vítimas fatais de acidente de trânsito submetidas a necropsia nas primeiras 24 horas após o óbito no Instituto Médico Legal de Minas Gerais, em Belo Horizonte, Minas Gerais, no período entre 1989 e 1993. O estudo foi prospectivo e os indivíduos foram selecionados aleatoriamente, tendo sido registradas as seguintes variáveis clínicas: 1) sexo; 2) idade; 3) tipo de acidentado (motoristas ou passageiros de veículos motorizados e pedestres); 4) tempo de sobrevida (sobrevida menor que 24 horas nos casos de morte instantânea, no local do acidente, ou após a admissão hospitalar e sobrevida hospitalar igual ou maior que 24 horas); 5) nível de consciência à admissão hospitalar avaliado pela escala de coma de Glasgow (ECG) proposta por Teasdale & Jennett⁸.

Todos os indivíduos foram submetidos a exames *postmortem* completos. Após o exame do tronco e membros descreviam-se as lesões externas da cabeça e do pescoço, seguida da retirada do encéfalo e relato das lesões ósseas e intracranianas observadas. Dentre as lesões extracranianas foi registrada a presença de trauma tóraco-abdominal e de pneumonia.

Os encéfalos foram fixados por imersão em solução de formol a 10% pelo período mínimo de três semanas. O exame macroscópico do encéfalo consistiu na observação da superfície externa, seguido da realização de cortes coronais dos hemisférios cerebrais, horizontais do tronco encefálico, sagitais do hemisfério cerebelar esquerdo e oblíquos do hemisfério cerebelar direito. Os cortes foram obtidos a intervalos de 10 mm ao nível dos hemisférios cerebrais e a intervalos de 5 mm no tronco encefálico e cerebelo. Foram retirados, para exame microscópico, fragmentos dos lobos frontais, parietais, temporais e occipitais, corpo caloso e fórnix, núcleos da base, tálamo, hipotálamo, mesencéfalo, ponte, bulbo e hemisférios cerebelares. Estes fragmentos foram processados para inclusão em parafina, cortados com sete micrômetros de espessura e corados pela hematoxilina-eosina e pelo método da prata de Glees-Marsland para identificação de axônios.

Cortes coronais do cérebro, incluindo a região parasagital dos lobos frontais, os núcleos da base e a cápsula interna, bilateralmente, o corpo caloso (em três níveis), a comissura anterior e o fornix, e cortes horizon-

tais do tronco encefálico foram também processados para inclusão em parafina, cortados com 7 μ m de espessura e corados para a identificação de axônios com um anticorpo monoclonal obtido em camundongo para proteínas do neurofilamento de 70, 160, 210 kD (Dianova-Immunotech, Hamburgo, Alemanha) em diluição de 1:500. Os cortes foram incubados durante duas horas a 4°C. Para a visualização do produto da reação, os cortes foram colocados em 0,05% 3,3 tetra-hidrocloro de diaminobenzidina (DAB, Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA). A imunocoloração do neurofilamento foi realizada com o método peroxidase-antiperoxidase (PAP). Os cortes histológicos foram contracolorados com hematoxilina. Cortes histológicos de cérebros normais foram utilizados como controles positivos para a reação imuno-histoquímica. Solução tampão fosfato ou soro normal de camundongo, substituindo o anticorpo primário, foram utilizados como controles negativos.

A lesão axonal difusa foi graduada de acordo com os critérios propostos por Adams et al.⁹: grau 1 - presença de tumefação axonal e de bulbos axonais; grau 2 - presença de lesão hemorrágica no corpo caloso; grau 3 - presença de lesão hemorrágica primária no quadrante dorsolateral do tronco encefálico rostral. Naqueles pacientes que faleceram instantaneamente ou antes de serem admitidos no hospital ou que faleceram imediatamente após a admissão hospitalar, a presença de lesão axonal difusa foi reconhecida pelo achado de lesão hemorrágica (macro ou microscopicamente) no corpo caloso e/ou no quadrante dorsolateral do tronco encefálico rostral. Lesão axonal ao redor de lesões focais (hemorragia, contusão, infarto) não foi considerada como lesão axonal difusa⁹.

Sinais anátomo-patológicos de hipertensão intracraniana foram avaliados por meio da presença, isolada ou associada, de hérnia do giro parahipocampal com necrose de pressão, hemorragia focal do tegmento mesencefálico e pontino (hemorragia de Duret) e infarto médio-basal occipital¹⁰.

Para comparação de proporções (estudo da associação entre variáveis qualitativas), foi utilizado o teste do Qui-quadrado com a correção de Yates, ou, quando indicado, o teste exato de Fisher. Fixou-se em $p \leq 0,05$ o critério para a rejeição da hipótese de nulidade (ausência de associação ou independência entre as variáveis). Para avaliar a associação entre a presença ou não de LEH nos pacientes com sobrevida igual ou superior a um dia e: 1) sinais anátomo-patológicos de hipertensão intracraniana; 2) trauma tóraco-abdominal e 3) pneumonia e/ou meningite, foram comparadas as frequências dessas variáveis e a significância estatística das diferenças encontradas entre as proporções foi avaliada pelo teste do qui-quadrado, calculando-se o *odds ratio* (OR). Foram considerados significativos os valores de $p \leq 0,05$ a um nível de confiança de 95%.

RESULTADOS

As 120 vítimas fatais de acidente de trânsito, das quais 51 eram motoristas ou passageiros de veículos

motorizados e 69 eram pedestres, apresentaram idade média de $37,5 \pm 18,3$ anos. Houve predomínio do sexo masculino com 90 casos (75,0%) para 30 do feminino (25,0%). Oitenta e três pacientes (69,2%) faleceram em menos de 24 horas, 41 (34,2%) no local do acidente e 42 (35%) após a admissão hospitalar; 37 (30,8%) sobreviveram entre um e 28 dias no hospital. A lesão axonal difusa estava presente em 96 pacientes (80,0%), sinais anátomo-patológicos de hipertensão intracraniana em 47 (39,2%), fratura do crânio em 63 (52,5%), fratura de membros em 46 (38,3%), trauma torácico em 42 (35%) e trauma abdominal em 44 (36,7%), havendo coexistência dessas duas últimas lesões em 32 pacientes (26,7%).

Evidência histológica de LEH foi detectada em 23 (19,2%) dos 120 encéfalos. A idade dos pacientes desse grupo variou de 11 a 71 anos, com média de $34,7 \pm 16,5$ anos, sendo 16 pacientes do sexo masculino e 7 do feminino (Tabela 1). O óbito ocorreu em menos de 24 horas em quatro pacientes e 19 apresentaram sobrevida igual ou superior a um dia. A avaliação do estado de consciência pela ECG na admissão hospitalar mostrou que 18 (94,7%) dos 19 pacientes hospitalizados que sobreviveram um ou mais dias foram admitidos em estado de coma (ECG igual ou menor que 8). Pneumonia foi encontrada em 10 (43,5%) pacientes e meningite purulenta em três (13%), em um dos quais estava associada com

Tabela 1. Dados clínicos e anátomo-patológicos em 23 pacientes com lesão encefálica hipóxica vítimas de acidente de trânsito.

Caso	Sexo	Idade (anos)	Sobrevida (dias)	LAD (grau)	HIC	Trauma torácico	Trauma abdominal	Infecção
1	F	21	4	I	+			P
2	M	31	1	II		+	+	
3	M	18	1	III	+			P
4	M	71	1	II		+	+	
5	M	35	2	II	+			
6	M	43	6	II				
7	M	35	0	II		+	+	
8	M	43	3	II	+			
9	M	61	11	III				P
10	M	34	4	III	+			P
11	M	22	5	III				P
12	F	11	2	I	+			
13	M	29	8	I	+			P
14	M	23	7	I	+			P/M
15	F	17	8	I				
16	F	50	0	II				
17	F	32	3	II		+		P
18	M	22	3	I	+			P
19	M	21	0	III	+	+	+	
20	F	26	4	II	+			M
21	M	60	28			+	+	P
22	F	30	0	II	+			
23	M	64	10	II	+			M

LAD, lesão axonal difusa; HIC, hipertensão intracraniana; +, presente; P, pneumonia; M, meningite purulenta.

Tabela 2. Associação entre lesão encefálica hipóxica e sobrevivida em 120 vítimas de acidente de trânsito.

Sobrevida	Lesão encefálica hipóxica				Total	% do total de casos
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
< 1 dia	4	17,4	79	81,4	83	4,8
1-28 dias	19	82,6	18	18,6	37	51,4
Total	23	100	97	100	120	

p<0,001

Tabela 3. Associação entre a presença ou não da lesão encefálica hipóxica e hipertensão intracraniana nos pacientes com sobrevivida igual ou superior a um dia.

Hipertensão intracraniana	Com lesão encefálica hipóxica		Sem lesão encefálica hipóxica	
	n	%	n	%
Presente	11	57,9	8	44,4
Ausente	8	42,1	10	55,6
Total	19	100	18	100

p=0,62

Tabela 4. Associação entre a presença ou não da lesão encefálica hipóxica e trauma tóraco-abdominal nos pacientes com sobrevivida igual ou superior a um dia.

Trauma tóraco-abdominal	Com lesão encefálica hipóxica		Sem lesão encefálica hipóxica	
	n	%	n	%
Presente	4	21,1	3	16,7
Ausente	15	78,9	15	83,3
Total	19	100	18	100

p=1,00

Tabela 5. Associação entre a presença ou não da lesão encefálica hipóxica e pneumonia e/ou meningite nos pacientes com sobrevivida igual ou superior a um dia.

Pneumonia/meningite	Com lesão encefálica hipóxica		Sem lesão encefálica hipóxica	
	n	%	n	%
Presente	12	63,2	6	33,3
Ausente	7	36,8	12	66,7
Total	19	100	18	100

p=0,14

pneumonia. Cinco (21,7%) pacientes sofreram, simultaneamente, trauma torácico e abdominal, tendo sido encontrado trauma torácico não associado com trauma abdominal em um paciente (4,3%). Sinais anátomo-patológicos de hipertensão intracraniana foram encontrados em 13 (56,5%) pacientes. A lesão axonal difusa foi observada em 22 pacientes (95,7%), dos quais 6 era de grau I, 11 de grau II e 5 de grau III.

A lesão hipóxica foi encontrada principalmente no hipocampo e subiculum (65,2%), tálamo (34,8%), neocórtex cerebral (26,1%) e núcleos da base (21,7%). Ela era do tipo necrose neuronal seletiva em 19 (82,6%) encéfalos e infarto em 6 (26,1%), havendo coexistência dos dois tipos de lesão em dois pacientes (8,7%). Os infartos eram anêmicos em dois pacientes, hemorrágicos em outros dois e anêmicos e hemorrágicos em mais dois. O córtex frontal foi atingido em três pacientes, o parietal em dois e o occipital em um.

Quando a prevalência da LEH é correlacionada com o tempo de sobrevivida dos 120 pacientes estudados, verifica-se diferença estatisticamente significativa entre aqueles com sobrevividas inferior e igual ou superior a 24 horas (p<0,001). A prevalência foi de 4,8% entre os pacientes falecidos com menos de 24 horas de sobrevivida e de 51,4% para aqueles com um ou mais dias de sobrevivida (Tabela 2).

Não se observou associação significativa entre LEH e hipertensão intracraniana (p=0,62), trauma tóraco-abdominal (p=1,00) e pneumonia e/ou meningite (p=0,14) nos pacientes com sobrevivida igual ou superior a um dia (Tabelas 3, 4 e 5).

DISCUSSÃO

A prevalência da LEH na presente série (19,2%) aproxima-se daquela das publicações mais antigas nas quais esta lesão era avaliada macroscopicamente pela presença de áreas de necrose e/ou necrose hemorrágica¹¹⁻¹⁵. Tal fato pode ser explicado pela

baixa sobrevida média no presente relato, que inclui 83 pacientes (69,2%) com sobrevida inferior a 24 horas, dos quais 41 (34,2%) faleceram imediatamente após o trauma, no local do acidente, e 42 (35%) sobreviveram menos que 24 horas após a admissão hospitalar, portanto, sem tempo suficiente para o desenvolvimento de lesões secundárias. Este índice elevado de óbitos imediatos e muito precoces ocorrido na presente série, independente da qualidade da assistência médica prestada, atesta a gravidade das lesões cranioencefálicas e extracranianas dos pacientes estudados.

A prevalência da LEH nos pacientes com sobrevida igual ou superior a um dia (51,4%) está mais próxima da relatada por Graham & Adams¹ (55%), Graham et al.⁵ (91,4%), Graham et al.⁶ (89,6%) e Kotapka et al.⁷ (84%). Em todos estes estudos a LEH foi diagnosticada microscopicamente e os pacientes eram provenientes de centros neurocirúrgicos, tendo, portanto, apresentado alguma sobrevida. A distribuição seletiva da LEH observada nesse estudo (hipocampo, tálamo, neocórtex e núcleos da base) foi também referida por vários autores^{5-7,16}.

As alterações microscópicas do tecido nervoso determinadas pela hipóxia surgem por volta das 6-12 horas após o início do episódio hipóxico e são visualizadas precocemente nos neurônios. Caracterizam-se pela retração do corpo celular que se torna triangular, eosinófilo e passa a conter um núcleo hiperromático. A seguir, ocorre maior retração do citoplasma e aparecem grânulos pequenos e densos (incrustações) na periferia do pericário. Finalmente, o citoplasma torna-se progressivamente descorado e homogêneo e o núcleo diminui de tamanho. Após 24 horas, ocorrem alterações reativas nos astrócitos, na micróglia e nas células endoteliais. Depois de um episódio de hipóxia, a necrose pode permanecer limitada à célula nervosa (necrose neuronal seletiva) ou pode comprometer também a glia e os vasos (infarto)¹⁷.

Grandes áreas de necrose recente no cérebro podem não ser detectadas a olho nu, mesmo após o encéfalo ter sido adequadamente fixado e dissecado. A verdadeira extensão e intensidade deste tipo de lesão cerebral pode ser identificada e, sua distribuição determinada, somente pelo exame microscópico de várias áreas do encéfalo^{1,17}. Apenas há cerca de 25 anos foi estabelecida a real prevalência desta lesão através da observação microscópica do encéfalo de vítimas de TCE, falecidas em unidade neurocirúrgica⁵. Dos 151 pacientes examinados por Graham et al.⁵ 91,4% apresentaram LEH, demonstrando que o suprimento insuficiente de oxigênio

ao cérebro é comum em pacientes vítimas de TCE. Esta alta prevalência de LEH difere significativamente das publicações anteriores¹¹⁻¹⁵. A discrepância é explicada pelos autores como determinada por duas causas. A primeira, possivelmente a mais importante, foi o acréscimo do exame microscópico. A segunda, foi a circunstância de todos os pacientes provirem de um departamento neurocirúrgico e terem, portanto, apresentado alguma sobrevida.

O aparecimento da LEH parece depender da diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, do aumento da pressão intracraniana e da hipoxemia, ou pela associação destes fatores, os quais podem ocorrer imediatamente após o trauma, ou durante a transferência do paciente para o hospital ou, ainda, durante a internação hospitalar^{18,19}. Sinais anátomo-patológicos de aumento da pressão intracraniana são encontrados na maioria dos encéfalos de pacientes que faleceram por TCE, sendo causa importante de LEH nas vítimas de TCE^{7,16,20}. A perda sanguínea por lesões extracranianas associadas pode determinar a diminuição do volume sanguíneo e conseqüente redução da hemoglobina. A insuficiência respiratória por obstrução das vias aéreas, por trauma torácico, por pneumonia de aspiração ou por edema pulmonar neurogênico é comum no trauma. No estudo de Graham et al.⁵, a LEH ocorreu mais frequentemente em pacientes com quadro clínico de hipoxemia ou hipotensão. Em 100 vítimas de TCE grave, Miller et al.²¹ encontraram alta frequência de fatores responsáveis pela LEH: hipotensão arterial, anemia, hipercapnia e hipóxia.

Apesar de vários fatores determinantes de redução do fluxo sanguíneo cerebral e de insuficiência respiratória e conseqüente LEH terem sido observados com elevada frequência na presente investigação: hipertensão intracraniana (56,5%), trauma torácico e abdominal (26,1%) e pneumonia (43,5%), não houve associação significativa entre LEH e a presença desses fatores nos pacientes com sobrevida igual ou superior a um dia.

Embora haja evidências clínicas e experimentais de que, após o TCE, o cérebro torna-se particularmente susceptível à hipóxia^{18,22-24}, lesão neuronal de tipo isquêmico pode ser encontrada mesmo sem evidências de insultos hipóxico-isquêmicos^{6,25-27}. Em ambas as situações de TCE com e sem insultos hipóxico-isquêmicos, o evento neuroquímico chave que parece desencadear a lesão neuronal é o aumento da concentração extracelular de glutamato, seguido do fluxo maciço e súbito de íons através da membrana celular, envolvendo o efluxo de potássio e o

influxo de sódio, cálcio e outros íons, aumento da glicólise, acúmulo de ácido láctico e liberação de ácidos graxos livres (mecanismo excitotóxico)²⁷⁻²⁹.

A LEH, diagnosticada por meio do exame microscópico, ocorre em alta frequência em vítimas fatais de acidente de trânsito com um ou mais dias de sobrevivência, não estando significativamente associada a hipertensão intracraniana, trauma tóraco-abdominal e pneumonia e/ou meningite.

REFERENCIAS

- Graham DI, Adams JH. Ischaemic brain damage in fatal head injuries. *Lancet* 1971;6:265-266.
- Clifton GL, McCormick WF, Grossman RG. Neuropathology of early and late deaths after head injury. *Neurosurgery* 1981;8:309-314.
- Graham DI, McLellan D, Adams JH, Doyle D, Kerr A, Murray LS. The neuropathology of severe disability after head injury. *Acta Neurochir* 1983;32(Suppl):65-67.
- McLellan DR, Adams JH, Graham DI, Kerr AE, Teasdale GM. The structural basis of the vegetative state and prolonged coma after non-missile head injury. In Papo I, Cohadon F, Massarotti M (eds). *Le coma traumatique*. Padova: Liviana Editrice, 1986:165-185.
- Graham DI, Adams JH, Doyle D. Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 1978;39:213-234.
- Graham DI, Ford I, Adams JH, et al. Ischaemic brain damage is still common in fatal non-missile head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:346-350.
- Kotapka MJ, Graham DI, Adams JH, Gennarelli TA. Hippocampal pathology in fatal non-missile human head injury. *Acta Neuropathol* 1992;83:530-534.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.
- Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definitions, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989;15:49-59.
- Miller JD, Adams JH. The pathophysiology of raised intracranial pressure. In Adams JH, Duchon LW (eds). *Greenfield's neuropathology* 4.Ed. New York: Oxford Univ Press 1992:69-105.
- Helfand M. Cerebral lesions due to vasomotor disturbances following brain trauma. *J Nerv Ment Dis* 1939;90:157-179.
- Evans JP, Scheinker IM. Histological studies of the brain following head trauma. *Arch Neurol Psychiatry* 1943;50:258-278.
- Evans JP, Scheinker IM. Histological studies of the brain following head trauma. *Res Pub Ass Res Ment Nerv Dis* 1945;24:254-274.
- Freytag E. Autopsy findings in head injuries from blunt forces. *Arch Pathol* 1963;75:402-413.
- Maloney AJF, Whatmore WJ. Clinical and pathological observations in fatal head injuries: a 5-year survey of 173 cases. *Br J Surg* 1969;56:23-51.
- Adams JH, Graham DI, Scott G, Parker LS, Doyle D. Brain damage in fatal non-missile head injury. *J Clin Pathol* 1980;33:1132-1145.
- Adams JH, Graham DI. Diffuse brain damage in non-missile head injury. In Antony PP, Macsween RNM (eds). *Recent advances in histopathology*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1984:241-257.
- Miller JD. Head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:440-447.
- Graham DI, Adams JH, Nicoll JAR, Maxwell WL, Gennarelli TA. The nature, distribution and causes of traumatic brain injury. *Brain Pathol* 1995;5:397-406.
- Pittella JEH, Gusmão SS. Hipertensão intracraniana em vítimas fatais de acidente de trânsito. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:843-847.
- Miller JD, Sweet RC, Narayan R, Becker DP. Early insults to the injured brain. *JAMA* 1978;240:439-442.
- Jenkins LW, Lyeth BG, Hayes RL. The role of agonist-receptor interactions in the pathophysiology of mild and moderate head injury. In Hoff JT, Anderson TE, Cole TM (eds). *Mild to moderate head injury*. Boston: Blackwell, 1989:47-62.
- Dobberstein CE, Hovda DA, Becker DP. Clinical considerations in the reduction of secondary brain injury. *Ann Emerg Med* 1993;22:933-937.
- Jones PA, Andrews PJD, Midgley S, et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994;6:4-14.
- Graham DI, Lawrence AE, Adams JH, Doyle D, McLellan DR. Brain damage in non-missile head injury without high intracranial pressure. *J Clin Pathol* 1988;41:34-37.
- Kotapka MJ, Graham DI, Adams JH, Gennarelli TA. Hippocampal pathology in fatal human head injury without high intracranial pressure. *J Neurotrauma* 1994;11:317-324.
- Katayama Y, Maeda T, Koshinaga M, Kawamata T, Tsubokawa T. Role of excitatory amino-acid mediated ionic fluxes in traumatic brain injury. *Brain Pathol* 1995;5:427-435.
- Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science* 1989;244:798-800.
- Kawamata T, Katayama Y, Hovda DA, Yoshino A, Becker DP. Administration of excitatory amino acid antagonists via microdialysis attenuates the increase in glucose utilization seen following concussive brain injury. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1992;12:12-24.