Fábio Rios Freire

**Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado
da ação da rivastigmina no desempenho cognitivo de
pacientes crônicos pós traumatismo crânio encefálico**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Renato Anghinah

São Paulo

2018

Fábio Rios Freire

**Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado
da ação da rivastigmina no desempenho cognitivo de
pacientes crônicos pós traumatismo crânio encefálico**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Renato Anghinah

São Paulo

2018

Dedicatória

Ao meu pai, que não pode partilhar desse momento de alegria.

À minha mãe, modelo de garra, perseverança, amor e ensinamentos para vida.

À minha noiva, pelo suporte e por acreditar nesse novo sonho de vida a dois.

Aos meus irmãos e sobrinhos por me mostrarem

toda importância e felicidade do núcleo familiar.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Renato Anghinah, pela orientação, ensinamento, suporte e convivência no Ambulatório de Reabilitação Cognitiva pós-TCE (ARCO) no Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP.

Ao Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva, pelas contribuições e orientações durante o estudo.

Ao Prof. José Luiz Carlos Demario e à Prof^a. Regina Baratho, pelo socorro e por toda ajuda na análise estatística.

A todos os amigos dos grupos ARCO do HC, por tornarem essa jornada mais produtiva e leve, em especial a Jessica Ianof pelo suporte, apoio e ajuda.

À Thais Figueira e Reiko Simomura, por estarem sempre dispostas a ajudar.

Às voluntárias dona Odaléia Lowy (em memória) e Alcione Lowy, por tornarem os dias no ambulatório mais fáceis e alegres.

E, principalmente, aos participantes do estudo e seus familiares, por toda sua ajuda e paciência. Sem vocês nada disso seria possível.

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução	01
2. Objetivos	07
2.1 Objetivo geral	07
2.2 Objetivos específicos	07
3. Materiais e métodos	08
3.1 Aspectos éticos	08
3.2 Desenho do estudo	08
3.3 Amostra	08
3.4 Critérios de inclusão	08
3.5 Critérios de exclusão	09
3.6 Procedimentos	09
3.7 Instrumentos	11
3.8 Análise dos dados	12
4. Resultados	13
5. Discussão	21
6. Conclusões	26
7. Anexos	27

8. Referências Bibliográficas	58
--	-----------

Lista de abreviaturas e siglas

Ag/AgCl – prata/cloreto de prata

APT – amnésia pós-traumática

ARCO – Ambulatório de Reabilitação Cognitiva pós-TCE

BAI – inventário de sintomas de ansiedade de Beck

BDI – inventário de sintomas de depressão

CAPPesq – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Cz – *central zone*

EEG – eletroencefalograma

EEGq – eletroencefalograma quantitativo

EGD - escala geriátrica de depressão

FFT – transformada rápida de Fourier

Fz – *frontal zone*

HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Hz – Hertz

IBM – International Business Machines

ISSL- testes de sintomas de estresse

Kohm – kilo ohm

LAD – lesão axonal difusa

LORETA – tomografia eletromagnética de baixa resolução (do inglês, *low resolution brain electromagnetic tomography*)

MEEM – Mini-Exame do Estado Mental

n – número

p – nível de significância estatística

RAVLT - teste de aprendizagem verbal

SPSS – Social Package for the Social Science

TCE – traumatismo cranioencefálico

TDR – teste do desenho do relógio

TF – *time frequency*

Lista de tabelas

Tabela 1. Perfil da amostra total

Tabela 2. Estatísticas descritivas dos testes neuropsicológicos

Tabela 3. Variáveis estatisticamente significantes

Tabela 4. Significância pela correlação de Spearman

Tabela 5. Análise dos resultados pela inferência de dados medianos

Tabela 6. Testes preditivos de diferenciação entre grupos

Tabela 7. Média do pico da frequência alfa no grupo medicamento ativo e presença ou não de assimetria no LORETA

Tabela 8. Média do pico da frequência alfa no grupo placebo e presença ou não de assimetria no LORETA

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma da randomização da amostra

Figura 2. Traçado do EEG de um indivíduo com LAD – simétrico e com 10 Hz de frequência

Figura 3. Atividade hipocampal assimétrica (menor atividade hipocampal esquerda), vista pelo LORETA, em paciente com TCE (LAD)

Resumo

Freire FR. *Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado da ação da rivastigmina no desempenho cognitivo de pacientes crônicos pós traumatismo crânio encefálico* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: O traumatismo cranioencefálico (TCE) caracteriza-se por ser uma lesão não degenerativa e não congênita e que é provocado por uma força mecânica externa. Espera-se um prejuízo, permanente ou temporário, nas funções cognitiva, física e psicossocial, com diminuição ou alteração do estado de consciência. As consequências residuais pós-TCE acometem de forma diferente cada paciente. A maioria das pessoas que sofrem traumas leves tem um processo de recuperação sem grandes complicações, e são capazes de retornar às suas atividades pré-trauma. Entretanto, a maioria dos pacientes que sofrem de TCE moderado e grave apresentam sequelas e limitações. Uma das opções medicamentosas vigentes e descritas em relatos de casos são os inibidores de acetilcolinesterase que mostram benefícios significativos quanto a melhora atencional e principalmente da memória quando utilizados em paciente na fase crônica pós TCE. **Objetivo:** Investigar a eficácia da rivastigmina em pacientes com comprometimento cognitivo crônico após o TCE. **Métodos:** Foi realizado um estudo duplo-cego, controlado com placebo em pacientes com TCE. Catorze pacientes com TCE (sete que tomaram o remédio ativo e sete que tomaram placebo) entre 18 e 70 anos completaram o estudo. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, para receber rivastigmina ou placebo. Utilizou-se para análise dos dados comparativos entre grupo medicamento e placebo, análise estatística Z escore, teste T, qui-quadrado, correlação com o EEG e teste de correlação. **Resultados:** Observou-se que os pacientes que receberam a rivastigmina apresentaram melhora nos testes Cubos, BAI e memória visual de evocação imediata. No entanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas pelos padrões usualmente utilizados em trabalhos da área médica (alfa de 5%). **Conclusão:** Os resultados obtidos em pacientes com TCE apontam uma tendência que o tratamento medicamentoso com rivastigmina (medicação anti-colinesterásica) pode favorecer a estabilização ou resultar até mesmo em melhora dos déficits cognitivos, emocionais e funcionais. São necessários mais estudos com número maior de pacientes para aprofundarmos os achados aqui encontrados.

Descritores: traumatismos craniocerebrais; lesões encefálicas; rivastigmina; placebos; ensaio clínico aleatório; reabilitação

Abstract

Freire FR. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of rivastigmine action in the cognitive performance of chronic patients post traumatic brain injury* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is characterized by a non-degenerative and non-congenital injury and is caused by an external mechanical force. Permanent or temporary impairment is expected in cognitive, physical and psychosocial functions, with a decrease or alteration of the state of consciousness. The residual consequences after TBI affect each patient differently. Most people who suffer mild trauma have a recovery process without major complications and are able to return to their pre-trauma activities. However, most patients suffering from moderate and severe TBI have sequelae and limitations. One of the current and described drug options in case reports are acetylcholinesterase inhibitors that show significant benefits in terms of attentional and especially memory improvement when used in patients in the chronic phase after TBI. **Objective:** To investigate the efficacy of rivastigmine in patients with chronic cognitive impairment after TBI. **Methods:** A double-blind, placebo-controlled study was performed in patients with TBI. Fourteen patients with TBI (seven who took the active drug and seven who took placebo) between 18 and 70 years completed the study. Patients were randomized into two groups to receive rivastigmin or placebo. To analyze the comparative data between drug group and placebo, statistical analysis Z score, T test, chi-square, correlation with the EEG and correlation test were used. **Results:** It was observed that the patients who received rivastigmine presented improvement in the Cubus, BAI and visual memory of immediate recall. However, these differences were not statistically significant by the standards commonly used in medical papers (5% alpha). **Conclusion:** The results obtained in patients with TBI point to a tendency that drug therapy with rivastigmine (anti-cholinesterase medication) may favor stabilization or even result in improvement of cognitive, emotional and functional deficits. Further studies with a larger number of patients are needed to deepen the findings found here.

Descriptors: craniocerebral trauma; brain injuries; rivastigmine; placebos; randomized clinical trial; rehabilitation

1. Introdução

Anualmente 700 mil a 1,1 milhões de pessoas são hospitalizadas com lesão cerebral adquirida após traumatismo crânio encefálico no Brasil (Anghinah et. al, 2018). Dentre estas, de setenta a cento e dez mil pessoas morrem poucas horas após o evento e cerca de cento e dez mil evoluem para perda irreversível de alguma função neurológica. No mundo o TCE é responsável pela morte de 1 milhão e quinhentas mil pessoas por ano (Langlois, 2006), sendo considerada uma ‘epidemia silenciosa’ (Langlois e Sattin, 2005).

Entre as principais causas de traumatismo crânio encefálico (TCE) estão os acidentes automobilísticos (50%), as quedas (21%), os assaltos e roubos (12%) e as atividades de lazer (10%) (Adekoya e Majumder, 2004). Nos países de baixa e média renda, a maior causa de TCE é a colisão de automóveis enquanto que nos países de alta renda as quedas vêm assumindo o primeiro lugar (Roozenbeek, 2013).

O traumatismo crânio encefálico (TCE) é a maior causa de morbidade e mortalidade entre jovens (Hay et al., 2006) e a principal causa de morte e seqüela em crianças e adultos jovens nos países industrializados ocidentais (Kraus, 1993; McArthur et. al., 2004).

O TCE é definido como “dano não degenerativo e não congênito provocado por uma força mecânica externa. Ele pode causar um prejuízo, permanente ou temporário, nas funções cognitivas, físicas e psicossociais, com diminuição ou alteração do estado de consciência” (Jang, 2009).

Os mecanismos e consequências cerebrais que levam à lesão variam dependendo do tipo de trauma, estas podem ser classificadas em focais ou difusas. Nas do tipo difusas o cérebro é acometido como um todo e decorrem de forças cinéticas que levam a rotação do encéfalo dentro da caixa craniana (Andrade et. al, 2009). O termo concussão cerebral é utilizado para estreitamento ou perda de consciência associada ao TCE (McCorry, 2001). As lesões focais são compostas por hematomas- intra ou extracerebrais, áreas isquêmicas delimitadas ou lesão tecidual que acometem apenas uma região do

cérebro (Andrade et. al, 2009), podendo ocorrer quando o crânio é atingido por um objeto ou colide contra uma superfície dura, resultando em transferência de energia cinética do objeto para a cabeça, o que pode causar fraturas ou lesões no tecido cerebral.

Acidentes com veículos automotores e quedas de lugares altos geralmente causam tais fraturas ou lesões. Outro mecanismo causador consiste na parada súbita do movimento da cabeça, levando à desaceleração abrupta, enquanto o cérebro permanece em seu movimento inercial original e é repentinamente levado para a direção oposta. Nesse mecanismo, as áreas de lesão ou fricção podem danificar o tecido cerebral que colide contra a estrutura óssea (Strich 1956; Liu et al,2014).

Contusões corticais também podem ocorrer como consequência de abrasão do tecido e podem resultar em hemorragia focal e edema. Um evento comum em acidentes de carro é o traumatismo craniano causado por colisão contra o pára-brisa, seguido por um rápido movimento para trás da cabeça que pode causar lesões nas áreas posteriores. Essas lesões são chamadas de golpe e contragolpe.

As lesões também podem ocorrer na porção inferior da superfície do cérebro por contato traumático contra a superfície irregular da base do crânio, durante o movimento de aceleração e desaceleração no interior do crânio. Porções basais orbitais e laterais dos lobos frontais e temporais são especialmente vulneráveis a esse tipo de evento.

A ruptura de pequenos vasos meníngeos (devido ao impacto direto que leva à fratura craniana e hematomas extradurais) ou à superfície do cérebro, através do mecanismo de aceleração-desaceleração pode causar a hematomas subdurais. O mecanismo e a intensidade do impacto do traumatismo craniano e do edema cerebral gerado por ele podem causar hemorragia intraparenquimatosa e/ou edema e levar a áreas de infarto causadas pela redução ou descontinuação da perfusão cerebral.

de aceleração-desaceleração pode causar lesões neurais e lesão axonal difusa (LAD) (Genarelli, 1998). Os longos tratos de fibras são mais vulneráveis a esse tipo de lesão. Dependendo da localização e extensão da LAD, áreas extensas do cérebro podem ser afetadas e podem desencadear

uma cascata de processos de amortecimento, incluindo falhas no transporte axonal e lesão difusa, com descontinuidade funcional do axônio. Esse processo geralmente ocorre nas 24 horas iniciais após o trauma, mas pode se estender por tempo maior, dependendo de sua gravidade. As áreas mais comumente afetadas pelo LAD são os lobos frontais mediais, o corpo caloso e os pedúnculos cerebelares superiores (Sohlberg e Mateer, 2001).

Além do trauma, outros processos fisiopatológicos podem estar ligados às sequelas que acometem os pacientes, como a manipulação cirúrgica, a ruptura da barreira hematoencefálica com hemorragia tardia e nos casos de politraumatismo, choque, parada cardíaca e/ou respiratória e anóxia, convulsões e hidrocefalia pós-traumática, durante a evolução clínica.

O nível de consciência e/ou coma nas primeiras 24 horas em conjunto com a duração da amnesia pós-traumática (APT) são as referências mais utilizadas para distinguir os TCE de lesões leves, moderadas ou graves.

O método mais utilizado para classificar os TCEs é a escala de coma de Glasgow (ECG), que avalia a capacidade de abertura ocular, respostas motoras e verbais como determinantes para avaliação. Os escores da ECG variam de 3 a 15, em que uma pontuação menor ou igual a 8 indica lesão grave, de 9 a 12 lesões moderadas e 13 a 15 lesões leves.

Amnésia pós-traumática denota o período que vai do momento do trauma até o momento em que o paciente recupera a memória de forma consistente (colocar significado retrograda e anterógrada). Esse período pode estar associado a um estado transitório de desorientação, agitação e distúrbios comportamentais, como insônia, confabulação e, ocasionalmente, sintomas afetivos e psicóticos graves.

Uma das escalas mais utilizadas para avaliar a amnésia pós-traumática é o teste de orientação e amnésia GALVESTON. Normalmente, em pacientes pós-TCE, a orientação pessoal se recupera antes da orientação espacial ou da percepção do que aconteceu. Sendo que a orientação temporal é a última a se recuperar.

A gravidade do TCE é avaliada inicialmente pela escala de Glasgow, o coma e o período de amnésia pós-traumática. Um TCE é considerado grave quando a ECG é de 3 a 8, o período de coma é maior que 6 horas e o período

de PTA é maior que 24 horas. O TCE moderado, por sua vez, tem um ECG de 9 a 12, período de coma de menos de 6 horas e APT entre 1 e 24 horas. Finalmente, o TCE leve tem um ECG de 13 a 15, coma com duração de 20 minutos ou menos e APT menor ou igual a 1 hora.

Apesar do suporte das escalas, as consequências residuais pós-TCE acometem de forma diferente cada paciente. Os pacientes que sofrem de TCE moderado e grave apresentam sequelas e limitações. A maioria das pessoas que sofrem traumas leves tem um processo de recuperação sem grandes complicações, e em geral, são capazes de retornar às suas atividades pré-trauma. No entanto, alguns pacientes com trauma leve apresentam repercussões pós-trauma que exigem cuidados especiais e atenção de profissionais especializados.

Nos pacientes com TCE moderados e graves observa-se como característica lesão axonal difusa LAD e complicação secundária no local ou locais da lesão. Esses pacientes apresentam perda de consciência e/ou alerta. Cerca de 2 a 15% destes permanecem nesta condição por um ano ou mais, também conhecida como estado vegetativo. Nesta fase, as primeiras abordagens são médicas, cirúrgicas e/ou farmacológicas.

Outros cuidados de apoio, como fisioterapia motora e respiratória também são considerados nesse ponto de intervenção. Naqueles pacientes em que o estado de vigília é reestabelecido, a abordagem terapêutica com foco na cognição (fonoaudiologia, terapia ocupacional e neuropsicologia) também podem ser recomendadas para promoverem a plasticidade neural e ampliando as possibilidades de interação do paciente com seu ecossistema social (Freire et al., 2011).

A maioria dos pacientes com TCE moderados a graves gradualmente recupera a responsividade dos estímulos (movimento, fala) apesar do comportamento desorganizado persistente. Os primeiros sinais de resposta são frequentemente para estímulos sonoros e auditivos reflexos, que podem gradualmente ficar sob algum controle volitivo. Mesmo sem manifestação verbal, o próximo passo pode envolver a resposta motora aos comandos verbais. Os pacientes apresentam frequentemente períodos de agitação durante esta fase. A evolução desses indivíduos é acompanhada por confusão,

desorientação, déficit significativo de atenção, desinibição e comprometimento da memória (excluindo APT). A compreensão, a memória e a aprendizagem do paciente permanecem prejudicadas, independentemente da recuperação da fala.

A fase seguinte vivenciada por esses indivíduos, geralmente durante o atendimento pós-hospitalar ou em acompanhamento ambulatorial, caracteriza-se pela recuperação de orientações e memórias antigas, dificuldade de adquirir novos aprendizados e reter novas memórias. A duração e a intensidade dessas deficiências cognitivas estão diretamente associadas à intensidade do TCE.

A intervenção em termos de reabilitação e estimulação cognitiva está em um estágio em que são feitos esforços mais intensivos. Aquisição de integração sensório-motora básica (controle postural, controle de cabeça e tronco, aquisição de marcha e deglutição), treinamento e recuperação ou estabilização de Atividades Básicas da Vida Diária (AVDs) como vestir-se, higiene pessoal e alimentação, entre outros, são enfatizados em uma abordagem inicial.

O restabelecimento de habilidades cognitivas básicas (orientação, atenção, memória e linguagem), além de ganhos motores, passam a ser o foco da reabilitação ambulatorial. Nesse estágio é fundamental a estimulação cognitiva pela equipe transdisciplinar mais do que disciplinas que colaboram entre elas em um projeto com um conhecimento comum a elas, mas **significa** também que há um modo de pensar organizador que pode atravessar as disciplinas e que pode dar uma espécie de unidade, pois o paciente só é capaz de engajar no treinamento motor e cognitivo se um estado atencional mínimo puder ser mantido, o que permite ao paciente executar e repetir as tarefas propostas (como por exemplo, na escala do RANCHO LOS AMIGOS pontuação acima de 5).

Em casos de danos motores, a fisioterapia desempenha um papel importante na estabilização e/ou recuperação do paciente. Do ponto de vista cognitivo, nesse estágio, a orientação e a atenção temporo-espacial exigem esforços redobrados para maximizar a comunicação com o paciente, de modo a melhorar as estratégias que usam o treinamento motor e cognitivo concomitantemente. Em termos de discurso, a intervenção deve promover a

estruturação da atividade com um ambiente altamente previsível e livre de distrações, além de atividades que induzam o automonitoramento.

Após a fase mais crítica do manejo hospitalar, a maioria dos pacientes volta para casa. Nesta fase os pacientes busquem recuperar algum grau de independência em seu autocuidado, porém alguns destes são incapazes de aplicar o pensamento crítico aos processos de tomada de decisão, como suprir as necessidades de suas famílias, trabalhar ou manter atividades estudantis ou as atividades sociais, o que pode causar dificuldades nas relações familiares e resultar em uma má qualidade de vida para ambos. Além disso, os pacientes podem manifestar alteração de humor como distúrbio de ansiedade, estresse e depressão. As sequelas crônicas mais comuns encontradas nos pacientes pós-TCE estão os déficits de memória, atenção, linguagem e funções executivas (Salmond, 2005).

Dentro deste contexto, a reabilitação cognitiva, uma área clínica de atuação transdisciplinar em busca de recuperação, tanto quanto a compensação de alterações das funções cognitivas resultantes de lesão cerebral, é extremamente importante para estes indivíduos (Wilson 1996).

Nos últimos anos uma nova abordagem veio reforçar os ganhos obtidos pelos métodos tradicionais de reabilitação. Passamos a contar com estratégias terapêuticas medicamentosas (Blount et al., 2002), que potencializam os ganhos cognitivos e comportamentais (Riós-Romenets et al., 2007) alicerçando as intervenções neuropsicológicas e por vezes acelerando os ganhos sociais e comportamentais do paciente (Silver et al., 2009).

Uma das opções medicamentosas vigentes e descritas em relatos de casos são os inibidores de acetilcolinesterase (Kronrat`eva et al.,2009) que mostram benefícios significativos quanto à melhora atencional e principalmente da memória (Noble e Hauser, 2007) quando utilizados em paciente na fase crônica pós TCE (Silver et al., 2006; Tenovuo, 2005).

Apesar dos esforços intensos de terapias para melhorar os resultados após TCE, a recuperação funcional é muitas vezes limitada. Neste contexto, a experiência de rivastigmina em pacientes com doença de Alzheimer foi capaz de minimizar déficits cognitivos e melhorar a funcionalidade (Engelhardt et al., 2005).

2- Objetivos

2.1- Principal

Investigar a eficácia da rivastigmina em pacientes com comprometimento cognitivo crônico após o TCE.

2.2- Específicos:

- 1-Analisar a correlação da rivastigmina com o eletroencefalograma (EEG) antes e após a administração da medicação
- 2- Avaliar se houve impacto da rivastigmina em alguma função cognitiva
- 3- Avaliar a tolerância e segurança da rivastigmina em pacientes com traumatismo crânio encefálico

3. Materiais e métodos

3.1 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, parecer de número 679.483 (Anexo A).

Obtivemos de todos os pacientes em atendimento no Ambulatório de Reabilitação Cognitiva pós TCE ARCO HCFMUSP o conhecimento formal e os mesmos tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e deram seu consentimento por escrito (termo de consentimento livre e esclarecido anexo B). Foram devidamente avisados de que todas as informações fornecidas são estritamente sigilosas.

Todos os requerimentos do comitê de ética da instituição e também baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989) foram respeitados neste trabalho.

3.2 Desenho do Estudo

Realizamos um estudo clínico prospectivo, duplamente encoberto, controlado com placebo, com distribuição da amostra aleatorizada, fase II.

3.3 Amostra

Incluimos vinte pacientes entre 18 e 70 anos, de ambos os sexos que apresentaram os critérios de inclusão foram distribuídos em dois grupos por sorteio aleatorizado. Um dos grupos recebeu comprimidos de rivastigmina e um segundo grupo recebeu comprimidos com placebos, fabricados com igual apresentação visual dos comprimidos do grupo de intervenção.

3.4 Critérios de inclusão

Pacientes de ambos os sexos entre 18 e 70 anos de idade com diagnóstico de TCE. Um cuidador principal disposto a aceitar a

responsabilidade pela supervisão do tratamento, avaliando a condição do paciente ao longo do estudo e para fornecer informações para avaliação da eficácia.

3.5 Critérios de exclusão

Presença de uma doença avançada, grave, progressiva ou instável de qualquer tipo que possa interferir com a avaliação de eficácia e segurança ou colocar o paciente em risco, qualquer condição médica ou neurológica que não TCE que poderia explicar o comprometimento cognitivo do paciente, um diagnóstico atual de tratamento mal sucedido para depressão ou de qualquer outro distúrbio mental que podem interferir com a avaliação da resposta do paciente à medicação em estudo, uma história prévia ou diagnóstico atual de doenças cerebrovasculares (por exemplo, acidente vascular cerebral), um diagnóstico atual de doença cardiovascular grave ou instável (doença arterial coronariana instável, por exemplo).

3.6 Procedimentos

Os 20 pacientes foram avaliados em dois momentos. As avaliações aconteceram dentro do próprio ambulatório do HCFMUSP, em uma sala apropriada para a realização desse estudo. Uma primeira avaliação ocorreu de zero a sete dias do início do uso da medicação e uma segunda avaliação após 24 semanas da introdução da mesma.

Aleatorização

A intervenção foi realizada em dois grupos:

- Grupo A: Uso de comprimidos de Rivastigmina
- Grupo B: Uso de comprimidos placebos

Administração do processo de aleatorização dos pacientes nos dois grupos foi realizada com o uso do sistema informatizado disponível no site www.randomization.com. Os resultados gerados foram colocados em envelopes lacrados que foram abertos quando o paciente assinou o termo de

consentimento livre e esclarecido e incluído no projeto. A amostra aleatória em cada grupo foi sorteada precedendo a realização de todos os procedimentos.

Os participantes foram divididos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber medicação ativa versus placebo. Uma vez que o participante foi alocado, considerando que ambos os braços do estudo receberam protocolos similares, sem rotulação, apenas foi registrado a identificação do paciente, sem que o pesquisador ou o paciente tivessem conhecimento do tipo de comprimido administrado. Todos os pacientes foram randomizados em alocação de grupo e documentados. Para a persistência de ocultação de alocação, todas as avaliações foram realizadas utilizando uma base de dados contendo grupo com um rótulo numérico. Consequentemente, todas as análises foram feitas sem presunções possíveis quanto à forma de tratamento.

Mascaramento dos Grupos

Este estudo duplo-cego foi planejado para reduzir o viés no acompanhamento avaliações com escalas de alterações cognitivas e de humor. A fim de manter mascaramento no estudo, os comprimidos tiveram igual aparência. Os pacientes e seus familiares estiveram cegos para a intervenção até a conclusão do estudo. A equipe médica de tratamento e avaliação (médicos, psicólogos, enfermeiros e pessoal de estudo) estiveram cegos também, mantendo tanto o mascaramento quanto a alocação da randomização protegida, porém estava previsto a existência de um comitê de médicos não relacionados a avaliação e análise de resultados que poderia quebrar o mascaramento do estudo caso houvesse necessidade de tratar alguma condição clínica, em caso de emergências, efeitos adversos ou se o paciente decidisse abandonar o estudo e exigir a informação em que grupo foi alocado.

Recrutamento de pacientes e Adesão ao estudo

O processo de alocação foi realizado através de divulgação junto aos membros do ARCO do HCFMUSP e direcionados a um ambulatório específico no período de execução do estudo. Os médicos deste grupo receberam uma breve explicação sobre o propósito do projeto, o método e os critérios de

elegibilidade. Todos os pacientes que entraram no período de triagem para o estudo receberam um número único de identificação do paciente antes de qualquer procedimento do estudo ser realizado. Este número foi utilizado para identificar o paciente ao longo do estudo e manter todo o pessoal cego.

Todos os pacientes recrutados, elegíveis que preencheram os critérios de inclusão/exclusão foram submetidos aos procedimentos de randomização.

Ao longo do estudo foi feito o acompanhamento clínico regular com documentação e aplicação de escalas e eventual contato telefônico usado para manter aderência do paciente. A adesão ao tratamento padrão, as quais todos os pacientes nos dois grupos foram submetidos, e ao acompanhamento exigido para participação no estudo foi medido através de questionamento em cada avaliação quanto ao comparecimento às sessões de estimulação. Para aumentar a aderência e motivação foram utilizados telefonemas frequentes, lembrando os participantes a maneira correta de realizar o tratamento clínico, assim como a data das avaliações e intervenções. Não utilizamos pagamentos ou brindes aos pacientes e familiares que participaram do estudo.

3.7 Instrumentos

Na avaliação neuropsicológica foram utilizados os testes: para os aspectos emocionais de ansiedade, depressão e ideação suicida- inventário de Beck (Cunha, 2001). Para estresse o inventário de sintomas de stress para adultos ISSL (Lipp, 2000) e para os aspectos funcionais a escala de Pfeffer (Pfeffer, 1982). Para os domínios cognitivos como a memória e aprendizagem, foram utilizados os subtestes 'memória lógica' (Wechsler, 1997), 'reprodução visual' (Wechsler, 1997) e RAVLT (Malloy-Diniz et al., 2007). Para atenção os testes de trilhas coloridos (Rabelo et al., 2010) e dígitos (Wechsler, 1997). Na avaliação das funções executivas, o teste STROOP (Spreen e Strauss, 1998), aritmética (Wechsler, 1997) e sequência de números e letras (Wechsler, 1997). Para linguagem foi feito a fluência semântica e categórica (Bruck et al., 1997) e para as funções viso-construtivas a cópia da figura complexa de Rey (Rey, 1999) e cubos (Wechsler, 1997). O tempo da avaliação depende da forma que o paciente se apresenta cognitivamente, podendo variar de 2 a 5 horas.

Avaliação Neurofisiológica

Eletroencefalograma (EEG): os registros do EEG quantitativo foram realizados com equipamento digital de EEG DC, com 128 canais, modelo acti128Champ, processador de 24 bits e frequência amostral de 10000 pontos/s. Para a gravação do exame, foi utilizado o software Brain Vision PyCorder (versão 001). Os eletrodos, fixados em uma touca, posicionados na cabeça do paciente de acordo com o Sistema Internacional 10-10.

Foram utilizados eletrodos de Ag/AgCl e referência biauricular unida e o registro do E.E.G. armazenado. O eletrodo-terra foi colocado entre Fz (*frontal zone*) e Cz (*central zone*) e a resistência foi menor do que 5 KOhm.

3.8 Análise dos dados

Foi utilizado para análise dos dados comparativos entre grupo medicamento e placebo, análise estatística Z score, teste T, qui-quadrado, correlação com o EEG e teste de correlação. As variáveis quantitativas foram representadas através de médias e desvios-padrão, e as qualitativas, através de frequências absolutas e relativas. Para análise estatística, foi usado o programa Social Package for the Social Science (SPSS) versão 20 da International Business Machines (IBM).

Foi adotado o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) com β de 80%, conforme preconizado para ensaios clínicos.

Análise dos dados de EEG

Análise de frequência

A análise da potência do espectro do EEG foi feita pela transformada rápida de Fourier (FFT) – e foi computada a densidade espectral dos ritmos do EEG com resolução de frequência de 0,5Hz. As frequências das seguintes bandas-padrão foram analisadas: delta (0,5 a 4 Hz), teta (4,1 a 8,0 Hz), alfa (8,1 a 12,5 Hz) e beta (>13 Hz). As frequências dessas bandas foram escolhidas com base em estudos prévios com uso de EEG em demências (Leuchter et al., 1993; Jelic et al., 1996; Rodriguez et al., 1999) e têm sido

usadas com sucesso (Babiloni et al., 2004, 2006a,b,c,d,e, 2007a,b, 2008, 2009a,b,c, 2010).

Análise dos dados pelo método LORETA

A tomografia eletromagnética de baixa resolução (LORETA, Pascual-Marqui et al., 1994, 1999, 2002a,b) computa soluções lineares 3D para o problema inverso do EEG com um modelo esférico de cabeça em 3 camadas, incluindo escalpo, crânio e compartimentos cerebrais (substância cinzenta/hipocampo). O software LORETA está disponível em <http://www.unizh.ch/keyinst/NewLORETA/LORETA01.htm> e é de acesso livre.

A tomografia eletromagnética de baixa resolução (LORETA - *low resolution brain electromagnetic tomography*) é um algoritmo matemático que estima as fontes geradoras do EEG registrado sobre o escalpo (Babiloni et al., 2009a), sendo de grande uso em estudos com EEG.

4. Resultados

Vinte pacientes com queixas de memória pós-TCE aceitaram participar da pesquisa e dois deles não completaram a avaliação final, um por problema de saúde (foi internado devido à trombose) e outro por desistência de participar. Os outros 18 pacientes fizeram as etapas de avaliações iniciais e finais.

Na tabela 1 é apresentado o perfil da amostra.

Tabela 1. Perfil da amostra total

Variáveis	Amostra total
	n= 20
Sexo	
Masculino (n)	14
Feminino (n)	6
Idade (média)	19-60 (40,4)
Masculino	19-60 (41,92)
Feminino	20-54 (36,83)

O fluxograma da randomização dos pacientes é representado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da randomização da amostra

Observou-se melhora em quase todos os testes conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Estatísticas descritivas dos testes neuropsicológicos

Descriptive Statistics								
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Quanto maior melhor ? (S ou N)		
pfeffer_d	15	-18,00	11,00	-1,8000	6,09684	PFEFFER	N	-1,80
egdbdi_d	13	-19,00	9,00	-,6154	8,68465	EGD/BDI	N	-0,62
isssl_24_d	13	-3,00	4,00	-,7692	1,78670	24 HORAS	N	-0,77
isssl_1s_d	13	-5,00	9,00	-1,0769	3,56982	1 SEMANA	N	-1,08
isssl_1m_d	13	-5,00	9,00	-,7692	3,58594	1 MÊS	N	-0,77
bai_d	8	-30,00	6,00	-5,2500	11,15796	BAI	N	-5,25
mvi_d	18	-6,00	8,00	1,6667	3,46410	IMEDIATA	s	1,67
mvf_d	18	-4,00	10,00	1,9444	3,22622	TARDIA	s	1,94
mvisi_d	17	-6,00	8,00	1,0000	4,16833	IMEDIATA	s	1,00
mvist_d	17	-16,00	11,00	,5882	5,36259	TARDIA	s	0,59
ravlt_s_d	18	-23,00	18,00	1,9444	8,86813	SOMATOR	s	1,94
ravlt_t_d	18	-6,00	4,00	,6111	2,32983	TARDIA	s	0,61
rec_d	14	-7,00	9,00	1,4286	3,52386	RECONHE	s	1,43
tfa_d	14	-43,80	45,51	-3,6993	20,53403	TRILHAS F	N	-3,70
tfb_d	13	-81,80	74,10	-14,9923	38,89279	TRILHAS F	N	-14,99
dig_d	17	0,00	8,00	1,4706	2,23935	DIGITOS	s	1,47
dod_d	18	-1,00	6,00	,8333	1,72354	DIRETO	s	0,83
doi_d	18	-1,00	2,00	,6667	,84017	INDIRETO	s	0,67
arit_d	18	-2,00	3,00	,3333	1,13759	ARITIMETI	s	0,33
seq_d	13	-1,00	3,00	,6923	1,31559	SEQUENCI	s	0,69
stroop1_d	16	-15,00	17,00	-2,0625	7,08490	STROOP 1	N	-2,06
stroop2_d	16	-23,00	40,00	-1,8125	13,66367	STROOP 2	N	-1,81
stroop3_d	16	-104,00	33,00	-6,3750	28,74688	STROOP 3	N	-6,38
cubos_d	5	0,00	4,00	2,8000	1,78885	CUBOS	s	2,80
rey_d	12	-20,00	30,00	4,0000	13,04538	REY	s	4,00
fas_d	8	-11,00	15,00	2,0000	9,53190	F.A.S.	s	2,00
fv_d	8	-7,00	6,00	-,2500	4,26782	F.V.	s	-0,25
Valid N (listwise)	1							
Grupo	0 Recebe placebo							
	1 Recebe rivastigmina							

Mesmo observada melhora em quase todos os testes, as diferenças não são estatisticamente significativas pelos padrões usualmente utilizados em trabalhos da área médica. É um padrão para ser significante que se trabalhe com um nível de significância alfa de 5 %.

Quando efetuado o teste de significância dentro desse padrão apenas duas diferenças se mostraram significantes conforme a Tabela 3.

Tabela 3. Variáveis estatisticamente significantes

egdbdi_d	Pearson Correlation	-,401	n	ok
	Sig. (2-tailed)	,174		
	N	13		
issl_1m_d	Pearson Correlation	-,431	n	ok
	Sig. (2-tailed)	,142		
	N	13		
tfb_d	Pearson Correlation	-,390	n	ok
	Sig. (2-tailed)	,188		
	N	13		
arit_d	Pearson Correlation	-,603 ^{**}	s	nok
	Sig. (2-tailed)	,008		
	N	18		
cubos_d	Pearson Correlation	,919 ^{**}	s	ok
	Sig. (2-tailed)	,028		
	N	5		

O teste aritmético é significativo a 0,8% e o teste dos cubos é significativo a 2,8%, todos os demais ficaram fora dessa faixa de significância. Ao considerar uma tolerância maior (menos rigorosa) outras variáveis poderiam ser consideradas: ISSL de um 1 mês é significativo a 14,2%, EGD/BGI é significativo a 17,4% e o Trilhas Forma 'B' é significativo a 18,8%.

A correlação do teste aritmético mostrou-se negativa, o que significa que o uso do medicamento piora o desempenho no teste.

Em seguida que ao invés de usar a correlação de Pearson corriqueiramente utilizada fosse usada a correlação de Spearman que é um teste não paramétrico, portanto não exige que os dados tenham uma distribuição normal como pressupõe a correlação de Pearson. A Tabela 4 mostra estes resultados.

Tabela 4. Significância pela correlação de Spearman

Correlations		Spearman's rho	
			Grupo
genero	Correlation Coefficient		,471*
	Sig. (2-tailed)		,048
	N		18
egdbdi_d	Correlation Coefficient		-,518
	Sig. (2-tailed)		,070
	N		13
isssl_1m_d	Correlation Coefficient		-,441
	Sig. (2-tailed)		,131
	N		13
arit_d	Correlation Coefficient		-,635**
	Sig. (2-tailed)		,005
	N		18
cubos_d	Correlation Coefficient		,968
	Sig. (2-tailed)		,007
	N		5
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).			
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).			

Também excluimos o teste aritmético já que ele não pode ser justificado do ponto de vista neurológico (o resultado é contraditório) e fazer uma regressão logística para tentar inferir a que grupo o paciente pertence (medicamento ou placebo) observando apenas os resultados dos testes. Para realizar tal tarefa algumas providências tiveram que ser adotadas:

Os valores ausentes foram substituídos pela média dos resultados. Tal procedimento não é considerado dos mais corretos pelos estatísticos, mas poderia nos mostrar algumas diretrizes para futuros estudos. Também foram usados critérios de inclusão e exclusão mais complacentes nessa análise. Os resultados são mostrados a seguir na Tabela 5.

Tabela 5. Análise dos resultados pela inferência de dados medianos

Classification Table ^a					
Observed			Predicted		
			Grupo		Percentage Correct
			0	1	
Step 1	Grupo	0	9	0	100,0
		1	6	3	33,3
	Overall Percentage				66,7
Step 2	Grupo	0	6	3	66,7
		1	0	9	100,0
	Overall Percentage				83,3
Step 3	Grupo	0	8	1	88,9
		1	0	9	100,0
	Overall Percentage				94,4

a. The cut value is ,500

A Tabela 6 mostra que com apenas três testes pode-se "acertar" 17 das previsões errando apenas um prognóstico (grupo = 0 é placebo, grupo = 1 medicamento).

Tabela 6. Testes preditivos de diferenciação entre grupos

Variables in the Equation						
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a						
cubos_d	22,973	13211,066	,000	1	,999	9481898263
Constant	-64,478	36990,984	,000	1	,999	,000
Step 2 ^b						
bai_d	-11,649	898,947	,000	1	,990	,000
cubos_d	383,243	29230,583	,000	1	,990	2,757E+166
Constant	-1133,729	86348,152	,000	1	,990	,000
Step 3 ^c						
bai_d	-53,060	1445,242	,001	1	,971	,000
mvisi_d	5,856	173,464	,001	1	,973	349,161
cubos_d	1707,658	46718,467	,001	1	,971	.
Constant	-5054,151	138115,271	,001	1	,971	,000

a. Variable(s) entered on step 1: cubos_d.

b. Variable(s) entered on step 2: bai_d.

c. Variable(s) entered on step 3: mvisi_d.

Os valores dos testes Cubos, BAI e memória de conteúdo verbal para evocação imediata não mostraram significância estatística, o que pode ser justificado pela pequena amostra o que não invalida a possibilidade de revisarmos esses testes em um trabalho futuro.

Um exemplo de traçado de EEG registrado na amostra pode ser vistos na Figura 2.

Figura 2. Traçado do EEG de um indivíduo com LAD – simétrico e com 10 Hz de frequência

Avaliou-se o pico da frequência do espectro durante o repouso (Tabelas 7 e 8) e a sua média. O teste U de Mann-Whitney mostrou que a média do pico da frequência alfa não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos ($p > 0,05$).

Tabela 7. Média do pico da frequência alfa no grupo medicamento ativo e presença ou não de assimetria no LORETA

Paciente	Avaliação Pré-Intervenção		Avaliação Pós-Intervenção	
	Pico da frequência alfa (Hz)	ASSIM LORETA - hipocampo	Pico da frequência alfa (Hz)	ASSIM LORETA - hipocampo
1	9,1	0	9,46	0
2	10,1	2	*	*
3	9,45	2	*	*
4	9,61	2	9,61	2
5	9,8	2	*	*
6	9,8	0	9,92	0
7	11	0	11	0
8	10,1	1	10,4	1
9	*	*	8,1	3
Média	9,87		9,75	

Nota: 0- Ausência de assimetria; 1- O hipocampo direito tem menos atividade; 2- O hipocampo esquerdo tem menos atividade; 3- Diminuição bilateral da atividade hipocampal

Tabela 8. Média do pico da frequência alfa no grupo placebo e presença ou não de assimetria no LORETA

Paciente	Pico da frequência alfa (Hz)	ASSIM LORETA - hipocampo	Pico da frequência alfa (Hz)	ASSIM LORETA - hipocampo
1	11,3	2	11	2
2	9,76	0	9,92	0
3	9,1	2	9,15	0
4	10,85	0	10,76	0
5	10,55	2	11	0
6	8,54	1	8,49	1
7	9,15	0	10,07	0
8	10,7	2	*	*
9	11	0	11,15	0
Média	10,11		10,19	

Nota: 0- Ausência de assimetria; 1- O hipocampo direito tem menos atividade;
2- O hipocampo esquerdo tem menos atividade

Três eletroencefalografistas cegos fizeram uma análise focada no hipocampo utilizando o método LORETA e definiram se havia simetria hipocampal ou não. Os resultados estão na Tabela xx. O teste qui-quadrado de Pearson apontou que não existem diferenças entre os grupos ($p > 0,05$).

A Figura 3 mostra um exemplo de imagem LORETA em um paciente com TCE.

Figura 3. Atividade hipocampal assimétrica (menor atividade hipocampal esquerda), vista pelo LORETA, em paciente com TCE (LAD)

5. Discussão

Gostaríamos de esclarecer que o projeto inicial baseado no cálculo do tamanho da amostra, contemplava um “N” de 36 pacientes. Entretanto a empresa farmacêutica “Nova Química” apoiadora do projeto encerrou suas atividades no Brasil durante o estudo fornecendo apenas o lote inicial da medicação ativa e placebo, totalizando 20 pacientes. Apesar deste contratempo consideramos válido o estudo como piloto, porém como amostra de conveniência.

Investigamos a eficácia e tolerabilidade do uso de rivastigmina em pacientes com comprometimento cognitivo pós-TCE, comparando com grupo placebo. Como objetivos específicos, buscou-se identificar se houve e qual foi o maior ganho cognitivo, além de verificar se houve alteração no traçado do EEG.

Para a revisão da literatura foi realizada a estratégia de busca na base PubMed para a identificação de artigos pertinentes sobre TCE e tratamento com rivastigmina, os seguintes termos “Mesh” foram utilizados: “traumatic brain injury” e “rivastigmine”. Foram encontrados somente 9 artigos e desses estes apenas 2 artigos escritos nos últimos 5 anos e há falta na literatura de estudos robustos, bem desenhados com placebo, duplo cego e randomizados.

Pode-se observar o pequeno número de estudos significativos, randomizados com bom nível de evidências feito com traumatismo crânio encefálico e tratamento medicamentoso, sendo necessária complementar a seleção de outros artigos por referência cruzada.

A maioria dos pacientes que sofreram TCE apresentam déficits cognitivos, emocionais e funcionais. No processo de reabilitação cognitiva além das “terapias convencionais”, como fonoaudiologia, terapia ocupacional, terapia cognitiva e reabilitação neuropsicológica, contamos com as intervenções medicamentosas para ajudar e potencializar o engajamento e participação dos pacientes na reabilitação. Muitas vezes as sequelas e déficits não são somente cognitivos e/ou psicológicos, os pacientes vítimas de TCE apresentam

disfunções cerebrais e necessitam inicialmente da estabilização fisiopatológicas.

O princípio da medicação rivastigmina baseia-se no aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das enzimas acetilcolinesterase, sendo que a maioria dos estudos já estabelecidos e consolidados são referentes ao tratamento dos déficits de memória na doença de Alzheimer, sendo conhecidos os efeitos adversos e seus benefícios.

Em estudo de Silver 2016, conclui-se que pacientes vítimas de TCE apresentam o padrão de tolerabilidade a rivastigmina semelhante aos pacientes com diagnóstico de Alzheimer. E apresentam melhoras significativas quando na avaliação inicial apresentam-se mais comprometidos.

Tenovuo em 2005 avaliou 11 pacientes que fizeram uso de inibidores de acetilcolinesterase (foram utilizadas as medicações Donepezila, galantamina e rivastigmina), não foi observado diferença de resposta, de eficácia e de tolerabilidade. O estudo concluiu que as variáveis: sexo, idade, tipo de lesão, severidade do TCE ou tempo após a lesão não afetam a responsividade às medicações, além de recomendar o uso de inibidores de acetilcolinesterase como uma opção terapêutica para o tratamento para TCE.

Em relação à tolerabilidade foram observados três principais efeitos adversos, tontura, dor de cabeça e diarreia. Em relação à tontura do grupo ativo 5 pacientes apresentaram (pacientes 1, 3, 11, 15 e 20) enquanto que no grupo placebo apenas um (paciente 17). Para dor de cabeça, no grupo ativo 5 pacientes apresentaram (pacientes 1, 3, 11, 15 e 20) e no placebo dois pacientes (2 e 17). Por fim, para diarreia no grupo ativo 5 pacientes apresentaram (pacientes 3,6,7,11 e 20) e no placebo dois (2 e 4).

Importante notar que no grupo ativo o efeito colateral tontura e dor de cabeça são coincidentes para os mesmos 5 pacientes, além de três deles apresentarem também diarreia (3,11 e 20). Esses efeitos foram significativos para 2 pacientes que precisaram deixar o estudo (pacientes 3 e 20). Outros pacientes que deixaram o estudo foram: 3 do grupo placebo, um por desistência em continuar o estudo, um por dor de cabeça e outro por vontade própria.

Ao analisar os traçados do EEG, não foi observada mudança significativa no traçado do eletroencefalograma, nem na assimetria no hipocampo (único que alterou de assimetria para simetria era do grupo placebo- paciente 17).

O estudo de Anghinah et al. (1998) contou com 20 indivíduos sem queixas neurológicas, e a análise visual do EEG mostrou padrões de média amplitude, com predomínio da atividade alfa posterior entre 9 e 11 Hz (média 10,0 Hz). Nos dois grupos, a média do pico da frequência está dentro da normalidade.

As imagens funcionais do LORETA representam a atividade elétrica em cada voxel como potência da densidade espectral (Pascual-Marqui et al., 1994). As imagens, para a análise inicial, foram geradas para toda a atividade elétrica, sem a subdivisão nas bandas de frequência. Dessa forma, o que vemos nas imagens é a soma de todas as bandas.

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos placebo e medicamento ativo em relação à assimetria hipocampal. O trabalho de Corradini e Persinger (2013) envolveu pacientes que haviam sofrido uma concussão e ainda apresentavam comprometimento cognitivo, em média cinco anos após a lesão – os pacientes apresentavam uma diminuição da atividade elétrica cerebral na região para-hipocampal, consistente com a dificuldade, relatada pelos pacientes, para lembrar-se de novas informações.

Na análise das funções cognitivas e aspectos emocionais, verificamos quais os testes que apresentavam maior ganho com o uso do medicamento. Tal análise estatística foi feita calculando a correlação entre o grupo a que o paciente pertence (medicamento ou placebo) com a variação entre a avaliação final e a avaliação inicial de cada teste.

Inicialmente pela análise da correlação de Pearson (pressupõe que os dados apresentam uma distribuição normal) com $\alpha=5\%$, não foi observado nenhuma significância. Entretanto ao se considerar uma tolerância maior

(menos rigorosa para pensarmos modelos e tendências) outras variáveis puderam ser consideradas.

As correlações de Pearson até $\alpha=20\%$ mostram que nos aspectos emocionais para sintomas de depressão EGD/BDI apresenta correlação negativa (-0,401), isto é, quem recebe rivastigmina tem uma redução nos resultados (número de sintomas) do teste, o que era o esperado. (Mas isso só é significativo com $\alpha=17,4\%$). Mesmas observações para sintomas de estresse, ISSL de 1 mês e para os testes de atenção trilhas forma B.

No teste da função visuo-construtivas, CUBOS tem correlação positiva, o que era esperado (significante a 2,8%).

Em seguida ao invés de usar a correlação de Pearson corriqueiramente utilizada nesta análise, utilizamos a correlação de Spearman que é um teste não paramétrico e, portanto, não exige que os dados tenham uma distribuição normal como pressupõe a correlação de Pearson.

Aqui as correlações de Spearman até $\alpha=20\%$ demonstram que nos aspectos emocionais para sintomas de depressão EGD/BDI a correlação é negativa (-0,518), isto é, quem recebe rivastigmina tem uma redução nos resultados do teste, o que era o esperado (Mas isso só é significativo a 7%). No teste da função visuo-construtivas CUBOS tem correlação positiva, o que era esperado (significante a 0,7%).

Fizemos esta análise apenas para avaliar a tendência da amostra, não consideramos o resultado estatisticamente significativo.

Com isso aplicamos a regressão logística para tentar inferir a que grupo o paciente pertence (medicamento ou placebo) observando apenas os resultados dos testes. Para realizar tal tarefa algumas providências tiveram que ser adotadas:

Os valores ausentes foram substituídos pela média dos resultados. Tal procedimento não é considerado dos mais corretos pelos estatísticos (menos rigoroso), mas poderia nos mostrar algumas diretrizes para futuros estudos. O quadro mostra que com apenas três testes pode-se "acertar" 17 das previsões errando apenas um prognóstico. São os testes: Cubos, BAI e Memória Visual Imediata.

Com essa análise, mesmo sem ter valor do ponto científico ou relevância

estatística como discutido nos parágrafos anteriores a regressão logística nos aponta a importância de considerarmos aprofundar a investigação do impacto positivo da medicação rivastigmina em trabalhos futuros.

6. Conclusões

Os resultados obtidos em pacientes com TCE apontam uma tendência que o tratamento medicamentoso com rivastigmina (medicação anti-colinesterásica) pode favorecer a estabilização ou resultar até mesmo em melhora dos déficits cognitivos, emocionais e funcionais.

Portanto, os profissionais envolvidos no atendimento de indivíduos com TCE devem, sempre que possível, considerar a associação medicamentosa ao tratamento da reabilitação cognitiva e ao atendimento psicossocial transdisciplinar dos pacientes e seus familiares.

Os resultados também sugerem que a intervenção medicamentosa da rivastigmina pode ser associada ao treinamento cognitivo e/ou estratégias de intervenção para potencializar o efeito da reabilitação.

São necessários mais estudos com número maior de pacientes para aprofundarmos os achados aqui encontrados.

7. Anexos

Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: AÇÃO DA RIVASTIGMINA NO DESEMPENHO COGNITIVO DE PACIENTES CRONICOS POS TCE.

Pesquisador Responsável: RENATO ANGHINAH
Pesquisador Executante: FABIO RIOS FREIRE
Co-autores: Magali Taino Schmidt
Finalidade Acadêmica: Mestrado
Orientador: Renato Anghinah
Instituição: HCFMUSP
Departamento: NEUROLOGIA

Versão: 2
CAAE: 25877014.0.0000.0068

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11613

Número do Parecer: 679.483

Data da Relatoria: 04/06/2014

Apresentação do Projeto: Estudo com grupo randomizado, duplo cego de 24 semanas, para comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade de Rivastigmina 1,5, 3,0 4,5 e 6,0 em pacientes crônicos após TCE. Anualmente, 700 mil pessoas são hospitalizadas com lesão cerebral adquirida após traumatismo crânio-encefálico (TCE) no Brasil. Entre as principais causas de TCE estão os acidentes automobilísticos (50%), quedas (21%), assaltos e roubos (12%) e atividades de lazer (10%). Dentro deste contexto, a reabilitação cognitiva, uma área clínica de atuação interdisciplinar em busca de recuperação, tanto quanto a compensação de alterações das funções cognitivas resultantes de lesão cerebral, é extremamente importante para estes indivíduos. Nos últimos anos uma nova abordagem veio reforçar os ganhos obtidos pelos métodos tradicionais de reabilitação. Passamos a contar com estratégias terapêuticas medicamentosas, que potencializam os ganhos cognitivos e comportamentais alicerçando as intervenções neuropsicológicas e por vezes acelerando os ganhos do paciente. Uma das opções medicamentosas vigentes e descritas em relatos de casos são os inibidores de acetilcolinesterase que mostram benefícios significativos quanto a melhora atencional e principalmente da memória quando utilizados em paciente na fase crônica pós TCE. Serão incluídos pacientes de ambos os gêneros entre 18 e 70 anos de idade com diagnóstico de TCE. Com um cuidador principal disposto a aceitar a responsabilidade pela supervisão do tratamento, avaliando a condição do paciente ao longo do estudo e para fornecer informações para avaliação da eficácia.

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Objetivo da Pesquisa: O objetivo principal deste estudo é investigar a eficácia e tolerabilidade da rivastigmina em pacientes com comprometimento cognitivo crônico após o TCE. Os objetivos secundários: 1- analisar se o uso de rivastigmina provoca mudanças no EEG e se há associação entre o impacto cognitivo da medicação e o traçado eletroencefalográfico no seguimento; 2- avaliar qual a função cognitiva apresentou maior ganho com o uso da rivastigmina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: É esperado ter benefício significativo quanto a melhora atencional e principalmente da memória quando utilizado em paciente na fase crônica pós TCE - o que pode beneficiar e acelerar o desempenho do paciente no tratamento. O risco é indicado como mínimo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Já relatado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Documentos apresentados: ofício com as respostas da última solicitação da relatoria; projeto com as correções; TCLE.

Recomendações: Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 10 de Junho de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : () M () F Ž

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:.....

Nº..... APTO:

BAIRRO:.....

CIDADE.....

CEP:.....TELEFONE:

DDD(.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO : () M () F
Ž Ž

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:.....
Nº.....

APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:.....
.....

CEP:.....TELEFONE:
DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA – Ação da Rivastigmina no desempenho cognitivo de pacientes crônicos pós TCE.

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Renato Anghinah

CARGO/FUNÇÃO: Médico. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: nº 67144.

PESQUISADOR EXECUTANTE: Fabio Rios Freire

ORIENTADOR: Renato Anghinah

UNIDADE DO HCFMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO (X) ☒

RISCO MÉDIO

☒

RISCO BAIXO ☒

RISCO MAIOR ☒

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 semanas

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa – Atualmente existem medicações que podem ajudar os ganhos obtidos pela reabilitação cognitiva tradicional. Essas medicações potencializam os ganhos cognitivos e comportamentais permitindo que os pacientes consigam participar de forma mais ativa na reabilitação, o que pode acelerar o resultado do tratamento.

O objetivo principal deste estudo é investigar a eficácia e tolerabilidade da medicação Rivastigmina em pacientes com comprometimento cognitivo crônico após o TCE. Outro objetivo é avaliar qual a função cognitiva apresentou maior ganho com o uso da rivastigmina e se houve alteração no exame de eletroencefalografia qualitativa. Esse estudo será realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais- Os pacientes que decidirem participar deverão preencher uma ficha de histórico e avaliação clínica e serão submetidos a exame de eletroencefalografia quantitativa de alta resolução (128 canais) e por avaliação neuropsicológica. Os exames serão realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com agendamento individual (hora marcada) e conduzido por profissionais da nossa equipe.

3. Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados- realizaremos o eletroencefalograma de alta resolução (128 canais). Os eletrodos serão fixados à cabeça do paciente por meio de uma touca e será aplicado um gel condutor em cada um dos eletrodos, a fim de captar o sinal elétrico. O exame não provoca choques ou dor.

A avaliação neuropsicológica será realizada com o paciente no próprio ambulatório através de testes orais e escritos com figuras, desenho, palavras e perguntas para avaliar áreas como a memória, atenção e linguagem. O tempo de avaliação poderá variar entre 2 a 4 horas dependendo do paciente.

O paciente ou o seu parente (pessoa que você cuida), irá tomar uma medicação chamada RIVASTIGMINA, nos frascos que receberá poderá haver o medicamento ativo ou uma apresentação igual, mas sem medicação ativa (chamamos isto de PLACEBO). Os estudos com medicação ativa sendo comparados ao PLACEBO (medicamento não ativo), permitem que possamos saber se a medicação ativa realmente traz algum benefício ao paciente e se apresenta algum efeito colateral maior, quando comparado aos pacientes que não receberam a medicação ativa.

4. Desconfortos e riscos esperados- Os efeitos colaterais mais comuns que podem ocorrer com esta medicação são: Náusea (leve, moderada ou intensa) e/ou vômitos e/ou diarreia. Alguns pacientes poderão ter uma diminuição leve na frequência cardíaca, o que será acompanhado pela equipe médica que acompanhará o paciente. Este é um medicamento que já é utilizado em outras doenças, como Doença de Alzheimer, e outras Demências, portanto já está aprovado o seu uso em humanos com baixo índice de efeitos colaterais ou adversos.

5. Benefícios que poderão ser obtidos- é esperado/poderá ter benefício significativo quanto a melhora atencional e principalmente da memória quando utilizado em paciente na fase crônica pós TCE- o que pode beneficiar e acelerar o desempenho do paciente no tratamento.

6. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar- Não há.

7. Garantia de acesso- em qualquer etapa do estudo, o paciente terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o doutor Renato Anghinah que pode ser encontrado no Prédio dos Ambulatórios – Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP 6º andar – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255- Cerqueira Cesar - às quartas feiras das 15:00 às 19:00 horas. Telefone: (11) 2661-0000/6246/7502 ou no celular (11) 94171-5958. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 26616442 ramais 16, 17, 18 ou 20,– E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

10. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Ação da Rivastigmina no desempenho cognitivo de pacientes crônicos pós TCE”.

Eu discuti com o doutor Renato Anghinah sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário (se for encontrada melhora do quadro o paciente continuará recebendo a medicação sem custos por tempo indeterminado, enquanto houver indicação de seu uso). Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo

Anexo C. BAI

Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absoluta- mente não	Levemente Não me inco- modou muito	Moderada- mente Foi muito desagra- dável mas pode suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento.				
2. Sensação de calor.				
3. Tremores nas pernas.				
4. Incapaz de relaxar.				
5. Medo que aconteça o pior.				
6. Atordoado ou tonto.				
7. Palpitação ou aceleração do coração.				
8. Sem equilíbrio.				
9. Aterrorizado.				
10. Nervoso.				
11. Sensação de sufocação.				
12. Tremores nas mãos.				
13. Trêmulo.				
14. Medo de perder o controle.				
15. Dificuldade de respirar.				
16. Medo de morrer.				
17. Assustado.				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen.				
19. Sensação de desmaio.				
20. Rosto afogueado.				
21. Suor (não devido ao calor).				

PEARSON

Copyright © 1991 by NCS Pearson, Inc.
Copyright © 1993 Aaron T. Beck - Tradução para a Língua Portuguesa
Todos os direitos reservados.

Casa do
Psicólogo®

© 2001 Casapsi Livraria Editora e Gráfica Ltda
Tradução e adaptação brasileira.
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para
qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
BAI é um logotipo da NCS Pearson, Inc.

Anexo D. BDI

Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

<p>1 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p>3 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p>4 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p>5 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p>6 0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p> <p>7 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p>	<p>8 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p>9 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.</p> <p>11 0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo. 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar.</p> <p>12 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.</p> <p>13 0 Tomo decisões tão bem quanto antes. 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes. 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.</p>
---	---

_____ Subtotal da Página 1 **CONTINUAÇÃO NO VERSO**

PEARSON

Copyright © 1991 by NCS Pearson, Inc.
Copyright © 1993 Aaron T. Beck - Tradução para a Língua Portuguesa
Todos os direitos reservados.

**Casa do
Psicólogo®**

© 2001 Casapsi Livraria Editora e Gráfica Ltda
Tradução e adaptação brasileira.
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para
qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
BDI é um logotipo da NCS Pearson, Inc.

<p>14 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.</p> <p>3 Acredito que pareço feio.</p>	<p>19 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos.</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos.</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
<p>15 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.</p>	<p>20 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.</p>
<p>16 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava.</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.</p>	<p>21 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora.</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
<p>17 0 Não fico mais cansado do que o habitual.</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.</p>	
<p>18 0 O meu apetite não está pior do que o habitual.</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora.</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite.</p>	

_____ Subtotal da Página 2

_____ Subtotal da Página 1

_____ **Escore Total.**

Anexo E. BSI

Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Instruções: Por favor, leia cuidadosamente cada grupo de afirmações, abaixo. Faça um círculo na afirmação que em cada grupo **melhor** descreve como você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Tome o cuidado de ler **todas as afirmações em cada grupo, antes de fazer uma escolha.**

Parte 1

<p>1 0 Tenho um desejo de viver que é de moderado a forte.</p> <p>1 Tenho um desejo fraco de viver.</p> <p>2 Não tenho desejo de viver.</p> <p>2 0 Não tenho desejo de morrer.</p> <p>1 Tenho um desejo fraco de morrer.</p> <p>2 Tenho um desejo de morrer que é de moderado a forte.</p> <p>3 0 Minhas razões para viver pesam mais que minhas razões para morrer.</p> <p>1 Minhas razões para viver ou morrer são aproximadamente iguais.</p> <p>2 Minhas razões para morrer pesam mais que minhas razões para viver.</p>	<p>4 0 Não tenho desejo de me matar.</p> <p>1 Tenho um desejo fraco de me matar.</p> <p>2 Tenho um desejo de me matar que é de moderado a forte.</p> <p>5 0 Se estivesse numa situação de risco de vida, tentaria me salvar.</p> <p>1 Se estivesse numa situação de risco de vida, deixaria vida ou morte ao acaso.</p> <p>2 Se estivesse numa situação de risco de vida, não tomaria as medidas necessárias para evitar a morte.</p> <p>Se você fez um círculo nas afirmações "zero", em ambos os grupos 4 e 5, passe para o grupo 20. Se você marcou "um" ou "dois", seja no grupo 4 ou 5, então abra a página e prossiga no grupo 6.</p>
---	--

Subtotal da Parte 1

Subtotal da Parte 2

Escore Total

<p>20 0 Nunca tentei suicídio.</p> <p>1 Tentei suicídio uma vez.</p> <p>2 Tentei suicídio duas ou mais vezes.</p> <p>Se você tentou suicídio anteriormente, por favor, continue no próximo grupo de afirmações.</p> <p>21 0 Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era fraco.</p> <p>1 Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era moderado.</p> <p>2 Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era forte.</p>

PEARSON

Copyright © 1991 by NCS Pearson, Inc.
Copyright © 1991 Aaron T. Beck - Tradução para a Língua Portuguesa
Todos os direitos reservados.

Casa do
Psicólogo®

© 2001 Casapsi Livraria Editora e Gráfica Ltda
Tradução e adaptação brasileira.
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para
qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
BSI é um logotipo da NCS Pearson, Inc.

Parte 2

<p>6 0 Tenho breves períodos com idéias de me matar que passam rapidamente.</p> <p>1 Tenho períodos com idéias de me matar que duram algum tempo.</p> <p>2 Tenho longos períodos com idéias de me matar.</p> <p>7 0 Raramente ou ocasionalmente penso em me matar.</p> <p>1 Tenho idéias freqüentes de me matar.</p> <p>2 Penso constantemente em me matar.</p> <p>8 0 Não aceito a idéia de me matar.</p> <p>1 Não aceito, nem rejeito, a idéia de me matar.</p> <p>2 Aceito a idéia de me matar.</p> <p>9 0 Consigo me controlar quanto a cometer suicídio.</p> <p>1 Não estou certo se consigo me controlar quanto a cometer suicídio.</p> <p>2 Não consigo me controlar quanto a cometer suicídio.</p> <p>10 0 Eu não me mataria por causa da minha família, de meus amigos, de minha religião, de um possível dano por uma tentativa malsucedida etc.</p> <p>1 Eu estou um tanto preocupado a respeito de me matar por causa da minha família, de meus amigos, de minha religião, de um possível dano por uma tentativa malsucedida etc.</p> <p>2 Eu não estou ou estou só um pouco preocupado a respeito de me matar por causa da minha família, de meus amigos, de minha religião, de um possível dano por uma tentativa malsucedida etc.</p> <p>11 0 Minhas razões para querer cometer suicídio têm em vista principalmente influenciar os outros, como conseguir me vingar das pessoas, torná-las mais felizes, fazê-las prestar mais atenção em mim etc.</p> <p>1 Minhas razões para querer cometer suicídio não têm em vista apenas influenciar os outros, mas também representam uma maneira de solucionar meus problemas.</p> <p>2 Minhas razões para querer cometer suicídio se baseiam principalmente numa fuga de meus problemas.</p> <p>12 0 Não tenho plano específico sobre como me matar.</p> <p>1 Tenho considerado maneiras de me matar, mas não elaborei detalhes.</p> <p>2 Tenho um plano específico para me matar.</p>	<p>13 0 Não tenho acesso a um método ou uma oportunidade de me matar.</p> <p>1 O método que usaria para cometer suicídio leva tempo e realmente não tenho uma boa oportunidade de usá-lo.</p> <p>2 Tenho ou espero ter acesso ao método que escolheria para me matar e, também, tenho ou teria oportunidade de usá-lo.</p> <p>14 0 Não tenho a coragem ou a capacidade para cometer suicídio.</p> <p>1 Não estou certo se tenho a coragem ou a capacidade para cometer suicídio.</p> <p>2 Tenho a coragem e a capacidade para cometer suicídio.</p> <p>15 0 Não espero fazer uma tentativa de suicídio.</p> <p>1 Não estou certo de que farei uma tentativa de suicídio.</p> <p>2 Estou certo de que farei uma tentativa de suicídio.</p> <p>16 0 Eu não fiz preparativos para cometer suicídio.</p> <p>1 Tenho feito alguns preparativos para cometer suicídio.</p> <p>2 Meus preparativos para cometer suicídio já estão quase prontos ou completos.</p> <p>17 0 Não escrevi um bilhete suicida.</p> <p>1 Tenho pensado em escrever um bilhete suicida ou comecei a escrever, mas não terminei.</p> <p>2 Tenho um bilhete suicida pronto.</p> <p>18 0 Não tomei providências em relação ao que acontecerá depois que eu tiver cometido suicídio.</p> <p>1 Tenho pensado em tomar algumas providências em relação ao que acontecerá depois que eu tiver cometido suicídio.</p> <p>2 Tomei providências definidas em relação ao que acontecerá depois que eu tiver cometido suicídio.</p> <p>19 0 Não tenho escondido das pessoas o meu desejo de me matar.</p> <p>1 Tenho evitado contar às pessoas sobre a vontade de me matar.</p> <p>2 Tenho tentado não revelar, esconder ou mentir sobre a vontade de cometer suicídio.</p>
--	--

Passe para o Grupo 20.

Anexo F. ISSL

página 3

QUADRO 1a

a) Marque com um F1 os sintomas que tem experimentado nas últimas 24 horas.

- () 1. MÃOS E PÉS FRIOS
- () 2. BOCA SECA
- () 3. NÓ NO ESTÔMAGO
- () 4. AUMENTO DE SUDORESE
(Muito suor, suadeira)
- () 5. TENSÃO MUSCULAR
- () 6. APERTO DA MANDÍBULA/
RANGER OS DENTES
- () 7. DIARRÉIA PASSAGEIRA
- () 8. INSÔNIA
(Dificuldade para dormir)
- () 9. TAQUICARDIA
(Batedeira no peito)
- () 10. HIPERVENTILAÇÃO
(Respirar ofegante, rápido)
- () 11. HIPERTENSÃO ARTERIAL
SÚBITA E PASSAGEIRA
(Pressão alta)
- () 12. MUDANÇA DE APETITE

QUADRO 1b

b) Marque com um P1 os sintomas que tem experimentado nas últimas 24 horas.

- () 13. AUMENTO SÚBITO DE
MOTIVAÇÃO
- () 14. ENTUSIASMO SÚBITO
- () 15. VONTADE SÚBITA DE
INICIAR NOVOS
PROJETOS

Anexo G. Pfeffer

Nome do paciente:

1) Ele/ela manuseia seu próprio dinheiro?

0) Normal	0) Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1) Faz, com dificuldade	1) Nunca o fez e agora teria dificuldade
2) Necessita de ajuda	
3) Não é capaz	

2) Ele/ela é capaz de comprar roupas, comidas, coisas para casa sozinho(a)?

0) Normal	0) Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1) Faz, com dificuldade	1) Nunca o fez e agora teria dificuldade
2) Necessita de ajuda	
3) Não é capaz	

3) Ele/ela é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

0) Normal	0) Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1) Faz, com dificuldade	1) Nunca o fez e agora teria dificuldade
2) Necessita de ajuda	
3) Não é capaz	

4) Ele/ela é capaz de preparar uma comida?

0) Normal	0) Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1) Faz, com dificuldade	1) Nunca o fez e agora teria dificuldade
2) Necessita de ajuda	
3) Não é capaz	

5) Ele/ela é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?

0) Normal	0) Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1) Faz, com dificuldade	1) Nunca o fez e agora teria dificuldade
2) Necessita de ajuda	
3) Não é capaz	

6) Ele/ela é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de televisão, um jornal ou uma revista?

0) Normal	0) Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1) Faz, com dificuldade	1) Nunca o fez e agora teria dificuldade
2) Necessita de ajuda	
3) Não é capaz	

7) Ele/ela é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?

0) Normal	0) Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1) Faz, com dificuldade	1) Nunca o fez e agora teria dificuldade
2) Necessita de ajuda	
3) Não é capaz	

8) Ele/ela é capaz de manusear seus próprios remédios?

0) Normal	0) Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1) Faz, com dificuldade	1) Nunca o fez e agora teria dificuldade
2) Necessita de ajuda	
3) Não é capaz	

9) Ele/ela é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?

0) Normal	0) Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1) Faz, com dificuldade	1) Nunca o fez e agora teria dificuldade
2) Necessita de ajuda	
3) Não é capaz	

10) Ele/ela pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?

0) Normal	0) Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1) Faz, com dificuldade	1) Nunca o fez e agora teria dificuldade
2) Necessita de ajuda	
3) Não é capaz	

Anexo H. Memória lógica

MEMÓRIA LÓGICA IMEDIATA E TRADIA (WMS-R)

• História A:

Ana / Soares / do sul / do Paraná,/ empregada / como faxineira /

num prédio / de escritórios / relatou / na delegacia / de polícia /

que tinha sido assaltada / na Rua do Estado / na noite anterior /

e roubada / em 150 reais./ Ela disse que tinha 4 / filhinhos,/ o aluguel /

não tinha sido pago / e eles não comiam há 2 dias./ Os policiais /

tocados pela história da mulher / fizeram uma coleta para ela.

Total - 24 ideias

M Imediata_____

M Tardia_____

• História B:

Roberto / Mota / estava dirigindo / um caminhão / Mercedes /

numa rodovia / à noite / no vale do Paraíba / levando ovos / para Taubaté

quando o eixo / quebrou./ O caminhão derrapou / caindo em uma valeta/

fora da estrada./ Ele foi jogado / contra o painel / e se assustou muito./

Não havia trânsito / e ele duvidou que pudesse ser socorrido./

Naquele instante seu telefone celular/tocou./ Ele respondeu imediatamente/

"Aqui fala Tubarão".

Total - 24 ideias

M Imediata_____

M Tardia_____

Anexo I. RAVLT

[illegible]

Anexo J. Trilhas Coloridas

Teste de Trilhas Coloridas

Protocolo de Respostas - Forma 1

CTT.02.10

[illegible]

PAR Psychological Assessment Resources, Inc./P.O. Box 998/
Odessa, FL 33556/Toll-Free 1-800-331-TEST
Copyright © 1989, 1996 by Psychological Assessment Resources, Inc.
Todos os direitos reservados.

© 2010 Casapoli Livraria e Editora Ltda
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para
qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
Rua Santo Antônio, 1010 - Jd. México - Itatiba/SP - Brasil
CEP 13253-400 - Tel.: (11) 4524.6997 - www.casapolicapologos.com.br

O presente Protocolo de Respostas é impresso em cores. Caso desconfie de sua autenticidade, ligue para (11) 3034-3600.

Anexo K. Dígitos

8. Dígitos

REGRA DE INTERRUÇÃO
Dígitos ordem Direta e Inversa.
Escore de 0 ponto nas 2 tentativas de qualquer item.
Aplicar sempre as 2 tentativas de cada item
mesmo se acertou a 1ª.

PONTUAÇÃO
Cada tentativa: 0 ou 1 ponto para cada resposta
Pontuação do item: tentativa 1 + tentativa 2.

Dígitos Ordem Direta			Pontos Tentativa 1 (0 ou 1)	Pontos itens 0, 1 ou 2	Dígitos Ordem Inversa			Pontos Tentativa 2 (0 ou 1)	Pontos itens 0, 1 ou 2
Itens / Tentativas / Respostas					Itens / Tentativas / Respostas				
1.	1	1-7			1.	1	2-4		
	2	6-3				2	5-7		
2.	1	5-8-2			2.	1	4-1-5		
	2	6-9-4				2	6-2-9		
3.	1	6-4-3-9			3.	1	3-2-7-9		
	2	7-2-8-6				2	4-9-6-8		
4.	1	4-2-7-3-1			4.	1	1-5-2-8-6		
	2	7-5-8-3-6				2	6-1-8-4-3		
5.	1	6-1-9-4-7-3			5.	1	5-3-9-4-1-8		
	2	3-9-2-4-8-7				2	7-2-4-8-5-6		
6.	1	5-9-1-7-4-2-8			6.	1	8-1-2-9-3-6-5		
	2	4-1-7-9-3-8-6				2	4-7-3-9-1-2-8		
7.	1	3-8-2-9-5-1-7-4			7.	1	7-2-8-1-9-6-5-3		
	2	5-8-1-9-2-6-4-7				2	9-4-3-7-6-2-5-8		
8.	1	2-7-5-8-6-2-5-8-4			Total de Pontos Ordem Inversa (Máximo = 14)				
	2	7-1-3-9-4-2-5-6-8							
Total de Pontos Ordem Direta (Máximo = 16)									

Ordem Direta	+	Ordem Inversa	=	Máximo = 30
--------------	---	---------------	---	-------------

Anexo L. Stroop

cada	nunca	hoje	tudo
hoje	tudo	nunca	cada
nunca	cada	tudo	hoje
tudo	hoje	cada	nunca
cada	nunca	hoje	tudo
nunca	tudo	cada	hoje
marrom	azul	rosa	verde
azul	verde	marrom	rosa
marrom	rosa	verde	azul
verde	azul	rosa	marrom
marrom	verde	azul	rosa
rosa	azul	verde	marrom

Anexo M. Aritmética

SEQUÊNCIA INVERSA
Erros nos itens 5 ou 6,
aplicar os itens 1 a 4 na ordem
inversa, até 2 acertos consecutivos.

REGRAS DE INTERRUPTÃO
4 erros consecutivos de 0 ponto.

PONTUAÇÃO
Itens 1 a 18: 0 ou 1 ponto para cada
resposta correta.
Itens 19 e 20: 0, 1 ou 2 pontos.

Problema	Tempo limite	Tempo de execução em segundos	Resposta correta	Resposta	Pontos (0 ou 1)	Problema	Tempo limite	Tempo de execução em segundos	Resposta correta	Resposta	Pontos (0 ou 1)
1.	15"		3			11.	30"		8		
2.	15"		7			12.	60"		R\$ 3,00		
3.	15"		5			13.	60"		R\$ 51,00		
4.	15"		2			14.	60"		R\$ 600,00		
5.	15"		R\$ 9,00			15.	60"		43km/h		
6.	15"		R\$ 4,00			16.	60"		R\$ 49,50		
7.	30"		5			17.	60"		R\$ 186,00		
8.	30"		R\$ 1,50			18.	60"		10		
9.	30"		R\$ 3,60			19.	120"		96		(0, 1 ou 2) 11"-120" 1 1"-10" 2
10.	30"		R\$ 10,50			20.	60"		1 em 4 ou 5 em 20 ou 25%		11"-60" 1 1"-10" 2
Total de Pontos (Máximo = 22)											

Itens	Tempo Limite (em segundos)	Resposta Correta	Pontos por Resposta Correta	Itens	Tempo Limite (em segundos)	Resposta Correta	Pontos para a Resposta Correta
1. Colocar 3 cubos em frente ao examinando. Todas devem estar com a face vermelha para cima e com um espaço de um centímetro entre os cubos. Então, dizer: QUANTOS CUBOS TÊM AQUI?	15	3	1	11. QUANTAS HORAS UMA PESSOA LEVARIA PARA ANDAR 24 QUILOMETROS, SE ELA ANDAR 3 QUILOMETROS POR HORA?	30	8	1
2. Colocar 7 cubos em frente ao examinando. Todas devem estar com a face vermelha para cima e com um espaço de um centímetro entre os cubos. Então, dizer: QUANTOS CUBOS TÊM AQUI?	15	7	1	12. JOSÉ COMPROU 4 CANETAS PARA DISTRIBUIR ENTRE OS COLEGAS E PAGOU 16 REAIS. PARA QUE FOSSEM EMBRULHADAS PARA PRESENTE, PAGOU MAIS 2 REAIS. QUANTO ELE PAGOU POR CADA CANETA, INCLUINDO O PAPEL DE PRESENTE?	60	R\$ 3,00	1
3. Colocar 7 cubos em frente ao examinando e dizer: SE VOCÊ TEM 7 CUBOS E RETIRA DOIS (remova 2 cubos), COM QUANTOS VOCÊ FICA?	15	5	1	13. UMA CALÇA É VENDIDA, NORMALMENTE, POR 60 REAIS. DURANTE UMA LIQUIDAÇÃO, ELA ESTAVA COM 15 % DE DESCONTO. QUAL É O PREÇO DA CALÇA DURANTE A LIQUIDAÇÃO?	60	R\$ 51,00	1
4. SE VOCÊ TEM 3 LIVROS E DÁ 1, COM QUANTOS LIVROS VOCÊ FICA?	15	2	1	14. UMA FAMÍLIA COMPROU UM MÓVEL USADO POR DOIS TERÇOS DO PREÇO DE UM MÓVEL NOVO. ELA PAGOU 400 REAIS POR ELE. QUANTO CUSTA UM MÓVEL NOVO?	60	R\$ 600,00	1
5. QUANTO SÃO 4 REAIS MAIS 5 REAIS?	15	R\$ 9,00	1	15. UMA FAMÍLIA DIRIGIU 215 QUILOMETROS EM 2 HORAS. QUAL FOI A VELOCIDADE MÉDIA POR HORA?	60	43 KM/H	1
6. SE VOCÊ COMPRA 6 REAIS DE GASOLINA E PAGA COM UMA NOTA DE 10 REAIS, QUANTO VOCÊ DEVE RECEBER DE TROCO?	15	R\$ 4,00	1	16. CRISTIANE TEM O DOBRO DE DINHEIRO QUE ROBERTO. SE CRISTIANE TEM 99 REAIS, ROBERTO TEM QUANTO?	60	R\$ 49,50	1
7. REFRIGERANTES SÃO VENDIDOS EM EMBALAGENS COM 6 UNIDADES. SE VOCÊ QUISER 30 UNIDADES, QUANTAS EMBALAGENS DEVE COMPRAR?	30	5	1	17. O PREÇO DE DUAS CAMISETAS É 31 REAIS. QUAL É O PREÇO DE UMA DÚZIA DE CAMISETAS?	60	R\$ 186,00	1
8. UM CHICLETE CUSTA 25 CENTAVOS. QUAL SERÁ O PREÇO DE 6 UNIDADES?	30	R\$ 1,50	1	18. QUAL É A MÉDIA DOS SEGUINTE NÚMEROS: 10, 5 E 15?	60	10	1
9. SE VOCÊ COMPRAR 7 BALAS DE HORTELÃ A 20 CENTAVOS CADA E DER AO VENDEDOR 5 REAIS, QUANTO VOCÊ DEVE RECEBER DE TROCO?	30	R\$ 3,60	1	19. SE 5 MÁQUINAS SÃO NECESSÁRIAS PARA TERMINAR UM TRABALHO EM 6 DIAS, QUANTAS MÁQUINAS SERÃO NECESSÁRIAS PARA TERMINAR O TRABALHO EM MEIO DIA?	120	96	2 (1"-10") 1 (11"-120")
10. SE VOCÊ TIVER 18 REAIS E GASTAR 7 REAIS E 50 CENTAVOS, QUANTO SOBRA?	30	R\$ 10,50	1	20. MARIANA TEM 8 CANETAS AMARELAS, 5 VERDES E 7 AZUIS. ELA PEGOU UMA CANETA SEM OLHAR. QUAL É A CHANCE DELA TER PEGO UMA CANETA VERDE?	60	1 em 4 ou 5 em 20 ou 25%	2 (1"-10") 1 (11"-60")

Anexo N. Sequência de números e letras

13. Sequência de Números e Letras

REGRAS DE INTERRUPÇÃO
Após fracasso nas 3 tentativas
de um item.

PONTUAÇÃO
0 ou 1 ponto para cada resposta
Ponto do Item =
Tentativa 1 + Tentativa 2 + Tentativa 3.

Tentativa	Itens / Respostas	Pontos na Tentativa (0 ou 1)	Pontos no Item (0, 1, 2 ou 3)
1.	1 L - 2 (2 - L)		
	2 B - 5 (5 - B)		
	3 6 - P (6 - P)		
2.	1 H - 1 - 8 (1 - 8 - H)		
	2 R - 4 - D (4 - D - R)		
	3 F - 7 - L (7 - F - L)		
3.	1 V - 1 - J - 5 (1 - 5 - J - V)		
	2 T - 9 - A - 3 (3 - 9 - A - T)		
	3 7 - N - 4 - L (4 - 7 - L - N)		
4.	1 5 - P - 3 - Y - 9 (3 - 5 - 9 - P - Y)		
	2 8 - D - 6 - G - 1 (1 - 6 - 8 - D - G)		
	3 K - 2 - C - 7 - S (2 - 7 - C - K - S)		
5.	1 W - 8 - H - 5 - F - 3 (3 - 5 - 8 - F - H - W)		
	2 6 - G - 9 - A - 2 - S (2 - 6 - 9 - A - G - S)		
	3 M - 4 - E - 7 - Q - 2 (2 - 4 - 7 - E - M - Q)		
6.	1 5 - T - 9 - J - 2 - X - 7 (2 - 5 - 7 - 9 - J - T - X)		
	2 E - 1 - H - 8 - R - 4 - D (1 - 4 - 8 - D - E - H - R)		
	3 R - 3 - B - 4 - Z - 1 - C (1 - 3 - 4 - B - C - R - Z)		
7.	1 5 - H - 9 - S - 2 - N - 6 - A (2 - 5 - 6 - 9 - A - H - N - S)		
	2 D - 1 - R - 9 - B - 4 - K - 3 (1 - 3 - 4 - 9 - B - D - K - R)		
	3 7 - M - 2 - T - 6 - F - 1 - Z (1 - 2 - 6 - 7 - F - M - T - Z)		
		Total de Pontos (Máximo=21)

Anexo O. Figura complexa de Rey

Figura 1. Figura Complexa de Rey.

Anexo P. Cubos

5. Cubos

SEQUÊNCIA INVERSA
Escore de 0 ou 1 no Item 5 ou 6, aplicar os Itens 1 a 4 na sequência inversa, até se obter a pontuação máxima (2 pontos) em 2 itens consecutivos.

REGRA DE INTERRUPÇÃO
Interromper após 3 erros consecutivos (0 ponto). Nos itens de 1 a 6 considera-se um erro quando o sujeito erra as 2 tentativas.

PONTUAÇÃO
Itens de 1 a 6: 2 pontos para cada execução correta na 1ª tentativa e 1 ponto na 2ª tentativa. 0 ponto para execuções incorretas na 1ª e 2ª tentativas.
Itens de 7 a 14: marcar os pontos apropriados para cada modelo até o máximo de 7 pontos.

EXAMINANDO

Modelos	Tempo limite	Modelo incorreto	Tempo de execução em segundos	Modelo correto	Pontos (marcar os pontos apropriados para cada modelo)
1.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
2.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
3.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
4.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
5.	60"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
6.	60"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
7.	60"			S N	0 16'-60" 11'-15" 6'-10" 1'-5" 4 5 6 7
8.	60"			S N	0 16'-60" 11'-15" 6'-10" 1'-5" 4 5 6 7
9.	60"			S N	0 21'-60" 16'-20" 11'-15" 1'-10" 4 5 6 7
10.	120"			S N	0 36'-120" 26'-35" 21'-25" 1'-20" 4 5 6 7
11.	120"			S N	0 66'-120" 46'-65" 31'-45" 1'-30" 4 5 6 7
12.	130"			S N	0 76'-130" 56'-75" 41'-55" 1'-40" 4 5 6 7
13.	130"			S N	0 76'-130" 56'-75" 41'-55" 1'-40" 4 5 6 7
14.	150"			S N	0 66'-150" 46'-65" 36'-45" 1'-35" 4 5 6 7
EXAMINADOR					Total de Pontos (Máximo = 68)

8. Referências bibliográficas

Adekoya N, Majumder R. Fatal traumatic brain injury, West Virginia, 1989-1998. Public Health Rep. 2004; 119: 486-92.

Andrade AF, Paiva WS, Amorim RLO, Figueiredo EG, Neto ER, Teixeira MJ. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. Rev Assoc Med Bras 2009; 55(1): 75-81.

Anghinah R, Amorim RLO, Paiva WS, Schmidt MT, Ianof JN. Traumatic brain injury pharmacological treatment: recommendations. Arq Neuropsiquiatr. 2018 Feb;76(2):100-103.

Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Pascual-Marqui RD, Rodriguez G, Romani GL, Salinari S, Tecchio F, Vitali P, Zanetti O, Zappasodi F, Rossini PM. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. Neuroimage. 2004; 22(1): 57-67.

Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Frisoni G, Hirata K, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Rodriguez G, Romani GL, Salinari S, Rossini PM. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. Clin Neurophysiol. 2006a; 117(2): 252-68.

Babiloni C, Benussi L, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Frisoni G, Ghidoni R, Miniussi C, Rodriguez G, Romani GL, Squitti R, Ventriglia MC, Rossini PM. Apolipoprotein E and alpha brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric electroencephalogram study. Ann Neurol. 2006b; 59(2): 323-34.

Babiloni C, Frisoni G, Steriade M, Bresciani L, Binetti G, Del Percio C, Geroldi C, Miniussi C, Nobili F, Rodriguez G, Zappasodi F, Carfagna T, Rossini PM. Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in

awake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2006c; 117(5): 1113-29.

Babiloni C, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Pascual-Marqui RD, Rodriguez G, Luca Romani G, Salinari S, Zanetti O, Rossini PM. Donepezil effects on sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease: Responders vs. Non-Responders. *Neuroimage.* 2006d; 31(4): 1650-65.

Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Cassarino A, Dal Forno G, Ercolani M, Ferreri F, Frisoni GB, Lanuzza B, Miniussi C, Nobili F, Rodriguez G, Rundo F, Stam CJ, Musha T, Vecchio F, Rossini PM. Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric EEG study. *Brain Res Bull.* 2006e; 69(1): 63-73.

Babiloni C, Squitti R, Del Percio C, Cassetta E, Ventriglia MC, Ferreri F, Tombini M, Frisoni G, Binetti G, Gurzi M, Salinari S, Zappasodi F, Rossini PM. Free copper and resting temporal EEG rhythms correlate across healthy, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease subjects. *Clin Neurophysiol.* 2007a; 118(6): 1244-60.

Babiloni C, Bosco P, Ghidoni R, Del Percio C, Squitti R, Binetti G, Benussi L, Ferri R, Frisoni G, Lanuzza B, Cassetta E, Anello G, Gurzi M, Bartesaghi S, Lizio R, Tombini M, Rossini PM. Homocysteine and electroencephalographic rhythms in Alzheimer disease: a multicentric study. *Neuroscience.* 2007b; 145(3): 942-54.

Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Toscano L, Del Percio C, Geroldi C, Eusebi F, Miniussi C, Rossini PM. White-matter vascular lesions correlate with alpha EEG sources in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia.* 2008; 46(6): 1707-20.

Babiloni C, Pievani M, Vecchio F, Geroldi C, Eusebi F, Fracassi C, Fletcher E, De Carli C, Boccardi M, Rossini PM, Frisoni GB. White-matter lesions along the cholinergic tracts are related to cortical sources of EEG rhythms in amnesic mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2009a; 30 (5): 1431-43.

Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Vecchio F, Lizio R, Buttgiglione M, Geroldi C, Fracassi C, Eusebi F, Ferri R, Rossini PM. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neuroimage*. 2009b; 44(1): 123-35.

Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Vecchio F, Frisoni GB, Lanuzza B, Miniussi C, Nobili F, Rodriguez G, Rundo F, Cassarino A, Infarinato F, Cassetta E, Salinari S, Eusebi F, Rossini PM. Directionality of EEG synchronization in Alzheimer's disease subjects. *Neurobiol Aging*. 2009c; 30 (1): 93-102.

Babiloni C, Visser PJ, Frisoni G, De Deyn PP, Bresciani L, Jelic V, Nagels G, Rodriguez G, Rossini PM, Vecchio F, Colombo D, Verhey F, Wahlund LO, Nobili F. Cortical sources of resting EEG rhythms in Mild Cognitive Impairment and Subjective Memory Complaint. *Neurobiol Aging*. 2010; 31 (10): 1787-98.

Blount PJ, Nguyen CD, McDeavitt JT. Clinical use of cholinomimetic agents: a review. *J Head Trauma Rehabil*. 2002 Aug; 17(4): 314-21.

Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Normative data for the animals category verbal fluency test in our environment. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997; 55: 56–61.

Corradini PL, Persinger MA. Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography (sLORETA) is a Sensitive Indicator of Protracted Neuropsychological Impairments Following “Mild” (Concussive) Traumatic Brain Injury. *J Neurol Neurophysiol*. 2013; 4: 176.

Cunha JA. Manual da versão em português das escalas de BECK. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

Engelhardt E, Brucki SM, Cavalcanti JL, Forlenza OV, Laks J, Vale FA; Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Treatment of Alzheimer's disease: recommendations and suggestions of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Dec;63(4):1104-12.

Freire FR; Coelho F; Lacerda JR; Silva MF; Gonçalves VT; Machado S; Velasques B; Ribeiro P; Basile LFH; Oliveira AMP; Paiva WS; Kanda PAM; Anghinah R. Cognitive rehabilitation following traumatic brain injury. *Dement. Neuropsychol.* 2011; 5(1):17-25.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12(3): 189-98.

Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathology of the head injuries. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 1998; 3: 160-75.

Hagen C, Malkmus D, Durham E. Rehabilitation of the Head Injured Adult: Comprehensive Physical Management. Professional Staff of Rancho Los Amigos Hospital; Downey, CA: 1979. Levels of cognitive functioning.

Hay J, Johnson VE, Smith DH, Stewart W. Chronic Traumatic Encephalopathy: The Neuropathological Legacy of Traumatic Brain Injury. *Annu Rev Pathol.* 2016; 11:21-45.

Jang SH. Review of motor recovery in patients with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2009; 24: 349-53.

Jelic V, Shigeta M, Julin P, Almkvist O, Winblad B, Wahlund LO. Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia.* 1996; 7(6): 314-23.

Kondrat'eva EA, Borovikova VN, Kondrat'ev SA, Driagina NV, Voronenko VA. The role of rivastigmine (exelon) in the treatment of consequences of cranial-brain trauma. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2009;109(1):55-8.

Kraus JF. Epidemiology of head injury. In: Cooper PR, editor. *Head injury.* 3^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p.1-25.

Langlois JA, Sattin RW. Traumatic brain injury in the United States: research and programs of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *J Head Trauma Rehabil.* 2005 May-Jun;20(3):187-8.

Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006 Sep-Oct;21(5):375-8.

Leuchter AF, Cook IA, Newton TF, Dunkin J, Walter DO, Thompson SR, Lachenbruch PA, Weiner H. Regional differences in brain electrical activity in dementia: use of spectral power and spectral ratio measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993; 87: 385-393.

Lipp MEN. Inventário de sintomas de stress para adultos de LIPP (ISSL). São Paulo: Casa do Psicólogo, 2000.

Liu J1, Kou Z2, Tian Y3. Diffuse axonal injury after traumatic cerebral microbleeds: an evaluation of imaging techniques. *Neural Regen Res.* 2014;9 (12): 1222-30.

Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli LS, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(4):324-9.

McArthur DL, Chute DJ, Villablanca JP. Moderate and severe traumatic brain injury: epidemiologic, imaging and neuropathologic perspectives. *Brain Pathol.* 2004; 14:185-94.

McCrory PR, Berkovic SF. Concussion: the history of clinical and pathophysiological concepts and misconceptions. *Neurology.* 2001 Dec 26;57(12):2283-9.

Noble JM, Hauser WA. Effects of rivastigmine on cognitive function in patients with traumatic brain injury. *Neurology.* 2007 May 15;68(20):1749.

Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol.* 1994; 18(1): 49-65.

Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MC, Hell D, Koukkou M. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)

functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1999; 90(3): 169-79.

Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sloreta): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002a; 24 Suppl D:5-12.

Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002b; 24 Suppl C:91-5.

Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-329.

Rabelo IS, Pacanaro SV, Rosseti MO, Leme IFAS. *Teste de Trilhas Coloridas.* São Paulo: Casa do Psicólogo; 2010.

Rey A. Figuras complexas de Rey: Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. (M. S. Oliveira, trad.) São Paulo, SP: Casa do Psicólogo; 1999. (Original publicado em 1959).

Riós-Romenets S, Castaño-Monsalve B, Bernabeu-Guitart M. Pharmacotherapy of the cognitive sequelae secondary to traumatic brain injury. *Rev Neurol.* 2007 Nov 1-15;45(9):563-70.

Rodriguez G, Copello F, Vitali P, Perego G, Nobili F. EEG spectral profile to stage Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiol.* 1999; 110: 1831-7.

Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2013 Apr; 9(4):231-6.

Salmond CH, Sahakian BJ. Cognitive outcome in traumatic brain injury survivors. *Curr Opin Crit Care.* 2005 Apr;11(2):111-6.

Silver JM, Koumaras B, Chen M, Mirski D, Potkin SG, Reyes P, Warden D, Harvey PD, Arciniegas D, Katz DI, Gunay I. Effects of rivastigmine on cognitive

function in patients with traumatic brain injury. *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):748-55.

Silver JM, Koumaras B, Chen M, Mirski D, Potkin SG, Reyes P, Warden D, Harvey PD, Arciniegas D, Katz DI, Gunay I. Effects of rivastigmine on cognitive function in patients with traumatic brain injury. *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):748-55.

Silver JM, Koumaras B, Meng X, Potkin SG, Reyes PF, Harvey PD, Katz DI, Gunay I, Arciniegas DB. Long-term effects of rivastigmine capsules in patients with traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2009 Feb;23(2):123-32.

Sohlberg MM, Mateer CA. *Cognitive rehabilitation*. London: The Guilford Press, 2001.

Spree O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological tests - administration, norms, and commentary*. 2ed. New York: Oxford University Press; 1998.

Strich S. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1956; 19(3): 163-185.

Tenovuo O. Central acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of chronic traumatic brain injury-clinical experience in 111 patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Jan;29(1):61-7.

Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 3. New York: Psychological Corporation, 1997.

Wechsler D. *Wechsler Scale. Wechsler Memory Scale — Third Edition (WMS-III)*. New York: Psychological Corporation, 1997.

Wilson BA. Reabilitação das deficiências cognitivas. In: Nitirini R; Caramelli P; Mansur LL. *Neuropsicologia: das bases anatômicas à reabilitação*. Clínica Neurológica HCFMUSP, São Paulo, pp. 314-343, 1996.