UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

ANA LUIZA COSTA ZANINOTTO

**Estudo prospectivo dos aspectos neuropsicológicos e da
qualidade de vida de doentes com lesão axonal difusa
traumática**

São Paulo

2016

ANA LUIZA COSTA ZANINOTTO

**Estudo prospectivo dos aspectos neuropsicológicos e da
qualidade de vida de doentes com lesão axonal difusa
traumática**

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Zaninotto, Ana Luiza Costa

Estudo prospectivo dos aspectos neuropsicológicos e da qualidade de vida de doentes com lesão axonal difusa traumática / Ana Luiza Costa Zaninotto. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Wellingson Silva Paiva.

Descritores: 1.Traumatismos encefálicos 2.Lesão axonal difusa 3.Memória
4.Cognição 5.Depressão 6.Ansiedade 7.Qualidade de vida 8.Testes neuropsicológicos
9.Cuidadores 10.Estudos prospectivos

USP/FM/DBD-157/16

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Orlando, com amor, admiração e gratidão por sua compreensão, carinho, paciência, presença e incansável apoio ao longo desses anos de muito trabalho. À minha querida filha Isabela deixar meus dias mais coloridos e alegres.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva por acreditar nesse trabalho e pelos anos de convivência e aprendizado, contribuindo para meu crescimento científico e intelectual.

Ao Prof. Dr. Almir Ferreira Andrade por acreditar na interdisciplinaridade e tornar possível a realização do trabalho integrado entre a psicologia e a neurocirurgia.

Ao Dr. Vinícius Guirado, a primeira pessoa a acreditar no desenvolvimento desse trabalho e também pela agradável parceria e amizade durante todos esses anos.

À Dra. Mara Cristina Souza de Lúcia, pelo apoio e convivência, fundamentais para o meu crescimento profissional e intelectual.

Ao Dr. Fabrício Feltrin, parceiro durante todos esses anos, contribuiu enormemente com os dados de imagem que ajudaram a compor esse trabalho.

Aos Drs. Robson Amorim, Roberto S Martins e Niraldo Oliveira por comporem minha banca de qualificação e contribuírem enormemente nessa etapa.

Ao Dr. Felipe Fregni, por proporcionar a incrível experiência e aprendizado em pesquisa clínica no Neuromodulation Center, Harvard Medical School durante 17 importantes meses.

À Dra. Cláudia Leite pelo excelente auxílio e colaboração nesse projeto.

À Helena, Márcia, Luciana, Maria e Mariana, pela importante ajuda referente a questões burocráticas e de secretaria.

Às minhas queridas amigas Beatriz Baldivia, Mirian Akiko, Danyella Melo, Mary Ellen Barbosa, Cláudia Memória, Valéria Serrao por tornarem o Hospital das Clínicas um lugar de crescimento de verdadeiras amizades.

Às minhas amigas Luciana Mercadante, Mariana Benassi, Mariana Lino pela amizade e apoio fora dos muros do Hospital das Clínicas.

Aos meus pais e meu irmão, pelo apoio absoluto, principalmente durante minha estada no exterior.

Ao meu marido Orlando e minha pequena Bela pelo amor incondicional.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pela bolsa de doutorado sanduíche.

À Divisão de Psicologia e Divisão de Neurocirurgia por tornarem possível à realização desse projeto.

Aos meus estagiários Talita, Mônica, Valdeli, Tatiana, Thiago, Simone e também à Priscila Rodrigues, que ajudaram direta ou indiretamente durante o processo de realização desse trabalho.

Às voluntárias que colorem de rosa e de alegria o ambulatório.

A todos os doentes e familiares que participaram do estudo.

É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito e nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.

Theodore Roosevelt

RESUMO

Zaninotto ALC. *Estudo prospectivo dos aspectos neuropsicológicos e da qualidade de vida de doentes com lesão axonal difusa traumática* [Tese]. **São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.**

Introdução: O traumatismo cranioencefálico (TCE) é o maior problema de saúde pública nos países ocidentais. A lesão axonal difusa (LAD) é uma das mais importantes causas de sequelas neurológicas e resultam do comprometimento da substância branca causada por forças rotacionais e/ou aceleração/ desaceleração no parênquima encefálico que tensiona e lesa os axônios. Apesar dos doentes com TCE apresentarem déficits neurológicos transitórios, as mudanças cognitivas podem ser persistentes, especialmente em lesões moderadas e severas. Até o momento poucos estudos analisaram aspectos neuropsicológicos de doentes com LAD. **Método:** Estudo unicêntrico, prospectivo, exploratório, com braço único e três níveis de medidas repetidas. Quarenta doentes com LAD de ambos os sexos, com idade entre 18 e 55 anos foram avaliados na fase 1 (até 3 meses após o trauma), fase 2 (6 meses) e fase 3 (12 meses). Na fase 1 avaliou-se os sintomas depressivos (BDI), ansiosos (IDATE), qualidade de vida (QV SF-36) e sobrecarga do cuidador (*Zarit Burden Interview*). Na fase foram avaliadas as mesmas variáveis, acrescida da avaliação cognitiva (QI, memória episódica verbal e visuoespacial, processos atencionais, funções executivas, coordenação motora). Na fase 3 repetimos o procedimento da fase 2. **Resultados:** Não houve diferença significativa dos sintomas depressivos, de ansiedade, sobrecarga do cuidador nas fases 1, 2 e 3. Constatamos melhora significativa na memória episódica verbal e visuoespacial ($p < 0,05$), dos processos atencionais ($p < 0,05$). O QI e a idade do doente foram preditores para desempenho dos doentes em diversos testes, o mesmo não foi observado em relação a gravidade do trauma. **Conclusão:** O estudo mostrou melhora espontânea da memória episódica e dos processos atencionais em doentes com LAD no primeiro ano após o trauma. Esses resultados foram independentes da gravidade do trauma e dos sintomas depressivos, ansiosos e da QV dos doentes. Esses achados podem estar associados à neuroplasticidade, evidenciando-se janela terapêutica importante no primeiro ano após o trauma.

Descritores: traumatismos encefálicos; memória; cognição; depressão; ansiedade; qualidade de vida; testes neuropsicológicos; cuidadores.

ABSTRACT

Zaninotto ALC. *Prospective study of the neuropsychological aspects and quality of life of patients with traumatic diffuse axonal injury* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is a major public health problem in Western countries. Diffuse axonal injury (DAI) is one of the most important causes of neurological damage and result of white matter impairment caused by rotational forces and / or acceleration / deceleration in the brain parenchyma tenses and damages the axons. Although patients with TBI present transient neurological deficits, cognitive changes may be persistent, especially in moderate and severe injuries. To date few studies have examined neuropsychological aspects of patients with DAI. **Method:** single-center study, prospective, exploratory, with one arm design and three levels of repeated measures. Forty patients with LAD, both sexes, aged 18 to 55 were evaluated in phase 1 (up to 3 months after the trauma), phase 2 (6 months) and phase 3 (12 months). In phase 1 we evaluated depressive symptoms (BDI), anxiety (STAI), quality of life (QoL SF-36) and caregiver burden (Zarit Burden Interview). In phase 2 were evaluated the same variables, plus the cognitive assessment (IQ, verbal and visuospatial episodic memory, attentional processes, executive functions, motor coordination). In phase 3 we repeat the procedure from step 2. **Results:** No significant differences in depressive symptoms, anxiety, and caregiver burden in phases 1, 2 and 3. We found significant improvement in verbal and visuospatial episodic memory ($p < 0.05$), of the attentional processes ($p < 0.05$). The IQ and patient age were predictors for performance of patients in several tests, the same was not observed for the severity of the trauma. **Conclusion:** The study showed spontaneous improvement of episodic memory and attentional processes in patients with LAD in the first year after the trauma. These results were independent of the severity of the trauma and depressive symptoms, anxiety and QoL of the patients. These findings may be associated with neuroplasticity, demonstrating important therapeutic window in the first year after the trauma.

Descriptors: brain injuries; diffuse axonal injury; memory; cognition; depression; anxiety; quality of life; neuropsychological tests; caregivers; prospectives studies.

Lista de abreviaturas

BDI	Inventário de Depressão de Beck
CDE	<i>Common Data Elements</i>
COWA	<i>Controlled Oral Word Association</i>
Dig OD	Teste de dígitos ordem direta
Dig OI	Teste de dígitos ordem inversa
DSM 5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DTI	Imagem do tensor de difusão
ECG	Escala de coma de Glasgow
FV	Fluência Verbal
HVLT	<i>Hopkins Verbal Learn test</i>
IDATE	Inventário de ansiedade traço-estado
IMO	Índice de organização perceptual
IRMf	Imagem de ressonância magnética funcional
LAD	Lesão axonal difusa
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Tomografia por emissão de pósitron
PPA	Proteína precursora amigdalóide
QV	Qualidade de vida
RM	Ressonância magnética
RNA-m	Ácido ribonucleico mensageiro
FCR	Figura Complexa de Rey
SF-36	Escala de qualidade de vida <i>Medical Outcome Study 36 –Item Short Form Survey</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCE	Traumatismo craniencefálico
TC	Tomografia computadorizada
TD	Tensor de difusão
TMT A	<i>Trail Making Test</i> forma A
TMT B	<i>Trail Making Test</i> forma B
VST	<i>Victoria Stroop Test</i>
WAIS-III	Escala Weschler de inteligência para adultos 3ª edição

Lista de Tabelas

Tabela 1	Descrição e interpretação dos resultados dos componentes da escala SF-36	32
Tabela 2	Tabulação dos artigos envolvendo pacientes com LAD e avaliação neuropsicológica	40
Tabela 3	Classificação do <i>Common Data Elements</i> pelo tipo de estudo em TCE, população relevante e as recomendações de medidas de resultados dos prejuízos cognitivos.	46
Tabela 4	Descrição e interpretação dos resultados dos componentes da escala SF-36	53
Tabela 5	Caracterização da população estudada em seguimento até o término do estudo	72
Tabela 6	Comparação das médias do tempo de execução dos testes que avaliam os processos atencionais.	74
Tabela 7	Resultados dos testes de memória nas diferentes nas fases 2 e 3	76
Tabela 8	Resultados dos testes que avaliam o funcionamento executivo comparando a fase 2 (6 meses) e 3 (12 meses)	79
Tabela 9	Resultados da pontuação pelo sistema Savage da FCR cópia e memória na fase 2 (6 meses) e 3 (12 meses)	82
Tabela 10	Resultados das correlações do sistema de pontuação Savage da FCR com a cópia e a evocação desta figura nas fases 2 e 3	83
Tabela 11	Tempo de execução do teste <i>Grooved Pegboard</i> nas fases 2 e 3	85
Tabela 12	Descrição dos resultados dos testes cognitivos nas fases 2 e 3	86
Tabela 13	Descrição da frequência e do percentual de sintomas depressivos na amostra nas fases 1, 2 e 3	87

Tabela 14	Resultados dos dados originais e após amputação no BDI nas fases 1, 2 e 3	88
Tabela 15	Resultados dos dados originais e após amputação no IDATE nas fases 1, 2 e 3	88
Tabela 16	Resultados dos dados originais e após amputação no ZBI nas fases 1, 2 e 3	88
Tabela 17	Correlação das variáveis sintomas depressivos (BDI), ansiosos (IDATE) com a sobrecarga do cuidador (ZBI).	91
Tabela 18	Resultado dos domínios da escala de qualidade de vida SF-36 e das comparações desses domínios nas 3 fases do estudo	92
Tabela 19	Correlação dos sintomas depressivos e ansiosos com os fatores aspectos emocionais e saúde mental da escala SF-36	94
Tabela 20	Distribuição dos achados clínicos	95
Tabela 21	Estimativas dos parâmetros do modelo log-linear Poisson aplicado aos dados do HVLT evocação imediata.	96
Tabela 22	Estimativas dos parâmetros do modelo log-linear Poisson aplicado aos resultados do HVLT evocação tardia.	97
Tabela 23	Estimativas dos parâmetros do modelo log-linear Gama aplicado aos dados da avaliação da Figura Complexa de Rey	98
Tabela 24	Estimativas dos parâmetros do modelo log-linear Poisson aplicado aos dados do TMT A.	99
Tabela 25	Estimativa aplicada aos dados do <i>Trail Making Test</i> forma B (TMT B).	100
Tabela 26	Estimativa aplicada aos dados do <i>Stroop</i> cartão C.	101
Tabela 27	Estimativas dos parâmetros do modelo log-linear Poisson aplicado aos dados do teste Dígitos Ordem Inversa.	102

Tabela 28	Estimativa aplicada aos dados do teste de Fluência Verbal Semântica (categoria animais)	103
Tabela 29	Estimativa aplicada aos dados do teste <i>Grooved A</i>	104
Tabela 30	Estimativa aplicada aos dados do teste <i>Grooved B</i>	104

Lista de Figuras

Figura 1	<i>Grooved Pegboard test</i>	77
Figura 2	Pontuação padrão da Figura Complexa de Rey dos elementos 1 ao 18	87
Figura 3	Pontuação da Figura complexa de Rey por meio da pontuação Savage	87
Figura 4	Encéfalo normal à esquerda e atrofiado à direita	89
Figura 5	Fluxograma do estudo	90
Figura 6	Fluxograma do recrutamento dos doentes	96

Lista de Gráficos

Gráfico 1	Representação dos resultados do <i>Trail Making Test</i> forma A (TMT A) e da forma B na fase 2 (TMT A2 e TMT B2) e na fase 3 (TMT A3 e TMT B3)	75
Gráfico 2	Representação dos resultados do <i>Stroop Test</i> cartões A (<i>Stroop A</i>), B (<i>Stroop B</i>) e C (<i>Stroop C</i>) na fase 2 (<i>Stroop A2</i> , B2 e C2) e na fase 3 (<i>Stroop A3</i> , B3 e C3)	75
Gráfico 3	Representação dos resultados dos testes de memória episódica verbal <i>Hopkins Verbal Learn Test</i> recordação imediata (HVLTI RI), tardia (HVLTI tard) e reconhecimento (HVLTI rec) nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses).	77
Gráfico 4	Representação dos resultados do teste Figura Complexa de Rey medida de memória episódica visuoespacial (FCR mem) nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses)	78
Gráfico 5	Representação dos resultados do teste de Fluência Verbal (FV) fonêmica com as letras F (FV F), letra A (FV A) e S (FV S), nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses)	80
Gráfico 6	Representação dos resultados do teste de Fluência Verbal (FV) fonêmica somando todas as letras (FV total), nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses)	80
Gráfico 7	Representação dos resultados do teste de Fluência Verbal semântica categoria Animais, nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses)	81
Gráfico 8	Representação dos resultados do teste de cópia da Figura Complexa de Rey (FCR cópia), nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses)	82
Gráfico 9	Representação dos resultados teste de Dígitos ordem Direta (DIG OD) e ordem Inversa (DIG OI) nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses).	84

Gráfico 10	Representação do tempo de execução do <i>Grooved Pegboard</i> mão dominante (<i>Grooved A</i>) e mão não dominante (<i>Grooved B</i>) nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses).	85
Gráfico 11	Representação dos resultados do Inventário de Sintomas Depressivos de Beck na fase 1 (inicial - Beck), Fase 2 (6 meses – Beck2) e Fase 3 (12 meses do trauma – Beck3)	89
Gráfico 12	Representação dos resultados da escala <i>IDATE Estado</i> na fase 1 (inicial - <i>IDATE</i>), fase 2 (aos 6 meses – <i>IDATE2</i>) e fase 3 (12 meses do trauma – <i>IDATE3</i>)	89
Gráfico 13	Representação dos resultados da escala <i>ZBI</i> na fase 1 (inicial - <i>Burd Inter</i>), fase 2 (6 meses – <i>BurdInter2</i>) e fase 3 (12 meses do trauma – <i>BurdInter3</i>)	90
Gráfico 14	Representação das médias dos domínios da escala de qualidade de vida SF-36	93

SUMÁRIO

1	Introdução	19
2	Objetivos	22
2.1.	Objetivo Primário	23
2.2.	Objetivos Secundários	23
3	Revisão da literatura	24
3.1.	Aspectos históricos da lesão axonal difusa	25
3.2.	Caracterização do traumatismo craniencefálico e da lesão axonal difusa	28
3.3.	Características anátomo-patológicas da lesão axonal difusa	31
3.4.	Os aspectos clínicos da lesão axonal difusa	35
3.5.	Alterações psiquiátricas decorrentes do traumatismo craniencefálico	36
3.6.	Relação entre volume encefálico, localização da lesão e cognição de doentes com traumatismo craniencefálico	43
3.7.	Instrumentos de avaliação neuropsicológica no traumatismo craniencefálico	45
3.8.	Neuroplasticidade de traumatismo craniencefálico	46
3.9.	Alterações psiquiátricas decorrentes do traumatismo craniencefálico	49
3.10.	Qualidade de vida em doentes com traumatismo craniencefálico e lesão axonal difusa	52
4	Casuística e método	56
4.1.	Delineamento do estudo	57
4.2.	População do estudo	57
4.3.	Variáveis	58
4.3.1	Variáveis dependentes primárias	58
4.3.2.	Variáveis dependentes secundárias	58
4.3.3	Variáveis confundidoras	59
4.3.4.	Variável independente	59
4.4	Instrumentos	59
4.4.1.	Questionários	59
4.4.2.	Bateria de avaliação neuropsicológica	61
4.5.	Procedimento	65
4.5.1.	Avaliação dos aspectos cognitivos nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses após o trauma)	66
4.6.	Cálculo da amostra	68
4.7.	Análise estatística	68
4.8.	Aspectos éticos	69
5	Resultados	71
5.1.	Casuística	72

5.2.	Avaliação dos aspectos cognitivos	73
5.2.1.	Resultados dos testes que avaliam os processos atencionais	73
5.2.2.	Resultados testes que avaliam os domínios da memória episódica	76
5.2.3.	Resultados dos testes que avaliam os domínios do funcionamento executivo	78
5.2.4	Resultados do teste que avalia a coordenação motora fina	84
5.3.	Descrição dos percentis e a classificação dos resultados dos testes cognitivos	86
5.4.	Resultado da avaliação dos sintomas depressivos, ansiosos, qualidade de vida e sobrecarga do cuidador nas fases: fase 1 (inicial), fase 2 (6 meses) e fase 3 (12 meses após o trauma)	87
5.5.	Análises de regressão	94
5.5.1.	Regressão das medidas de memória	96
5.5.2.	Regressão das medidas de atenção	98
5.5.3.	Regressão das medidas funções executivas	101
5.5.4.	Regressão das medidas de coordenação motora fina	103
5.5.5.	Regressão da pontuação dos sintomas depressivos e ansiosos	105
6	Discussão	106
6.1.	Processos atencionais	108
6.2.	Memória episódica verbal e visuoespacial	110
6.3.	Funções executivas	116
6.4.	Depressão, ansiedade e sobrecarga do cuidador	120
6.5.	Qualidade de vida dos doentes com lesão axonal difusa	125
7	Conclusões	130
8	Referências	132
	ANEXOS	148

1. Introdução

O traumatismo craniencefálico (TCE) é caracterizado como qualquer lesão causada por trauma externo, apresentando como consequência lesões anatômicas do crânio, tais como, fratura ou laceração do couro cabeludo, e comprometimento funcional das meninges, encéfalo ou vasos. As alterações cerebrais podem resultar em déficits momentâneos ou permanentes, de natureza física e neuropsicológica (cognitiva, comportamental e emocional), (1-5). Por ser considerado um dos maiores problemas econômicos nos países ocidentais, os gastos em saúde pública decorrente do tratamento de TCE nos Estados Unidos no ano de 2000 foi de 406 bilhões de dólares; sendo 80 bilhões para tratamento médico e \$326 bilhões devido a perda de produtividade (6). No Brasil os dados epidemiológicos não diferem dos demais países, com aumento progressivo anual da taxa de acidentes resultando em TCE cuja prevalência é adultos jovens do sexo masculino. No Brasil, os principais mecanismos envolvidos neste tipo de trauma referem-se aos acidentes motociclísticos e automobilísticos (7-9), que resultam- principalmente em traumas fechados.

Desde meados da década de 80, estudos têm mostrado que os diferentes tipos de traumas fechados apresentam evolução distinta. Gennarelli et al (10) verificaram que o prognóstico de doentes com traumas focais é diferente daqueles que sofreram trauma difuso. Apesar da incidência do trauma focal ser um pouco maior do que no trauma difuso, o índice de mortalidade causado pelo trauma difuso é maior, assim como o índice de incapacidade por ele gerado(10). A lesão axonal difusa (LAD) é um dos tipos de trauma fechado e uma das mais importantes causas de sequelas neurológicas em doentes com TCE, causada por forças de aceleração/desaceleração com alteração neuronal difusa, especialmente dos axônios, provocando alterações funcionais globais, tanto cognitivas quanto motoras, sensitivas e autonômicas. A degeneração walleriana desencadeada pela LAD pode ser contínua, com duração de meses a anos após a lesão (11).

Os prejuízos cognitivos decorrentes da LAD são a manifestação de danos em redes críticas entre o córtex e a substância branca de estruturas profundas. Estudos transversais demonstraram associação entre a LAD e o comprometimento

de funções executivas, atenção e memória. Aspectos cognitivos e comportamentais após lesão cerebral difusa podem resultar em raciocínio rígido e concreto, inflexibilidade e lentificação do processamento e da velocidade de resposta dos doentes quando comparado a um grupo controle (12, 13). Sintomas cognitivos e alterações do humor tendem a ser mais graves imediatamente após a lesão, podendo se manifestar de maneira transitória (14, 15). Além dos aspectos cognitivos, estudos indicaram que alterações psiquiátricas são comuns em doentes com TCE, especialmente no espectro depressivo e ansioso (16-19). Existem evidências que associam a existência da depressão com a atrofia de regiões encefálicas específicas, como: o sistema límbico, o córtex pré-frontal e o giro cingulado anterior (20, 21) e o volume da substância cinzenta (22).

A qualidade de vida (QV) está comumente comprometida nos doentes após o TCE e tem se tornado importante fator a ser avaliado. Outro fator importante consiste no impacto da doença no âmbito familiar, especialmente na sobrecarga do cuidador. Estudos mostraram o impacto no TCE em diversos domínios avaliados por escalas de QV na população brasileira (23-25), porém até o momento não foram encontrados estudos que analisassem de maneira prospectiva a QV de vítimas de TCE com diagnóstico de LAD.

Poucos estudos até o momento avaliaram a cognição e o humor de forma prospectiva em grupos homogêneos de doentes que foram vítimas de TCE-LAD. Partindo desta premissa, o objetivo desse estudo foi investigar a cognição, os sintomas depressivos, ansiosos, e a qualidade de vida e sobrecarga do cuidador de doentes com diagnóstico de LAD no período de um ano.

Com o seguimento ambulatorial de 12 meses, espera-se compreender o curso natural da LAD, verificar quais as funções podem ser mais plásticas e assim no futuro próximo conseguir elaborar estratégias de intervenção focadas às necessidades dos doentes com TCE-LAD.

2. Objetivos

2.1. Objetivo primário

Avaliar as funções cognitivas de doentes com lesão axonal difusa moderada e grave seis meses e 12 meses após o trauma.

2.2. Objetivos secundários

Avaliação prospectiva de doentes com lesão axonal difusa moderada e grave nas diferentes fases do estudo, as seguintes variáveis:

- ✓ Avaliar a qualidade de vida do doente;
- ✓ Avaliar a sobrecarga do cuidador;
- ✓ Identificar a existência e intensidade dos sintomas depressivos;
- ✓ Identificar a existência e intensidade dos sintomas ansiosos;
- ✓ Verificar o impacto da gravidade da lesão nos resultados neuropsicológicos dos doentes.

3. Revisão da literatura

A estratégia utilizada para esta revisão foi de busca nas bases MEDLINE, *Pubmed* e *Web of Science* para identificação dos artigos publicados até março de 2016. O objetivo foi identificar estudos relevantes sobre a lesão axonal difusa (LAD) e traumatismo craniencefálico (TCE), e as alterações neuropsicológicas e psiquiátricas decorrentes do trauma. As palavras-chave utilizadas foram: *diffuse axonal injury* ou *DAI*, *traumatic brain injury* ou *TBI*, *cognition*, *memory*, *executive function*, *attention*, *quality of life*, *depression*, *anxiety*, *symptoms*. Utilizou-se a ferramenta "*Related Articles*" para a seleção dos artigos relevantes adicionais. Foram utilizados também livros da área da neuropsicologia, como *Compendium of Neuropsychological tests* (26), para a descrição dos instrumentos utilizados. Os estudos não publicados em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, e aqueles em que não foi possível avaliar o texto completo, não foram incluídos na pesquisa.

3.1. Aspectos históricos da lesão axonal difusa

O termo "lesão axonal" foi estabelecido após anos de pesquisa laboratoriais e casos clínicos. Adams et al. (27) caracterizaram a patologia axonal em uma amostra de doentes que sofreram TCE e introduziram o termo universalmente aceito como lesão axonal difusa (LAD). Dessa forma a descrição clássica da LAD consiste na manifestação da síndrome clínico-patológica, na qual o doente, no momento do trauma, fica um período inconsciente. No momento da autópsia encefálica, são encontradas lesões axonais generalizadas no hemisfério cerebral, cerebelo e tronco encefálico (11).

Embora o emprego do termo LAD como conhecido atualmente seja recente, muitos estudos experimentais foram realizados a fim de se compreender a atuação dos diferentes mecanismos de trauma e seus desfechos anatomopatológicos.

No início da década de 40, Denny-Brown e Russell, para compreenderem a patogênese da lesão difusa, reproduziram experimentos que submetiam gatos a altas velocidades, produzindo concussão (28). Apesar de resultar em concussão

leve, os autores não foram capazes de reproduzir trauma persistente e coma em situação experimental. Nos anos seguintes, Windle et al. (29) reportaram uma série de experimentos nas quais pretendiam verificar os efeitos dos golpes na região do pedúnculo em porcos, gatos e macacos. Após o período experimental de trauma, os autores verificaram alterações microscópicas como a cromatólise nos neurônios do tronco encefálico, no núcleo rubro, no trato espinal e núcleo trigeminal e no núcleo vestibular medial (29). No ano seguinte, Tedeschi (30) expandiu os achados de Windler et al. e verificou que as concussões experimentais progrediam no período de 2 meses após as lesões e resultaram em mudanças patológicas difusas, especialmente em animais que sofreram lesão por intervalos mais longos. O mesmo autor observou que, tanto a bainha de mielina quanto as células da glia sofreram degeneração após o período mais prolongado pós o trauma. Já no final da década 40, Windle complementou seus próprios achados e descreveu as mudanças na mielina causadas pelo impacto da concussão no método experimental em porcos (31). Essas alterações na mielina foram observadas na comissura anterior, no cíngulo e nos tratos ascendentes do tronco encefálico.

Na década de 50, Chason et al. (32) realizaram estudo patológico após lesões experimentais em cachorros e verificaram que as cabeças que foram contidas em apoio firme sofreram mais cromatólise central da formação reticular medular medial e lateral do que aquele em que o apoio era livremente móvel durante o experimento. Nesse mesmo período, apesar de todos esses resultados experimentais, a primeira descrição neuropatológica do trauma difuso da substância branca foi publicada por Strich, em 1956. O autor sugeriu que se a lesão fosse provocada pelo cisalhamento das fibras nervosas no momento do trauma, possivelmente resultaria numa perda de volume encefálico significativo (33). Anos depois, na década de 60, autores descreveram que essas alterações volumétricas poderiam estar relacionadas às alterações na substância branca encefálica (34, 35), o que mais tarde seria conhecido como lesão da substância branca decorrente do impacto imediato (36) e lesão de cisalhamento da substância branca (37).

Na década de 70, surgiu o termo *punch-drunk syndrome* (38). Os autores estudaram as características histopatológicas de 15 boxeadores e verificaram padrão de alterações encefálicas semelhantes aos de alcoolistas crônicos.

Apenas no início da década de 80, Gennarelli et al. foram capazes de reproduzir experimentalmente lesão axonal difusa em macacos (39, 40). O grupo publicou a técnica experimental em primatas utilizando uma máquina de aceleração/desaceleração a fim de estudar a ação da inércia sob o encéfalo. Os resultados encontrados foram idênticos aos da lesão axonal difusa que ocorre nos humanos, com lesões focais no corpo caloso e no tronco encefálico na região rostral e lesões microscópicas difusas nos axônios. Os autores conseguiram mostrar, com esses experimentos, os diversos níveis de gravidade da LAD: grau 1, evidências microscópicas de lesão difusa nos axônios, sem lesões focais; grau 2, lesão no corpo caloso; e grau 3, somam-se as lesões grau 1 e 2 às lesões no tronco encefálico. Os animais que sofreram LAD grau 1 apresentaram incapacidade moderada, aqueles com grau 2 sofreram incapacidade grave e os animais que sofreram lesão grau 3 também apresentaram incapacidade grave, sendo que alguns passaram por um período prolongado de coma e muitos faleceram.

Modelos como estes indicaram que o grau de dano axonal produzido está diretamente relacionado com o grau com que os axônios são alterados mecanicamente, no qual a deformação por estiramento é provavelmente o fator mais importante. No mesmo ano, Adams et al. (27) complementaram os achados experimentais do grupo de Gennarelli, conhecida nesse período como Lesão Difusa da Substância Branca e caracterizou esse tipo de lesão em doentes falecido, por meio da análise anatomopatológica, e identificou: lesão focal no corpo caloso, lesões focais no tronco encefálico e lesões difusas nos axônios.

No final da década de 80, o termo lesão axonal difusa (LAD) é consolidado para descrever a lesão com um espectro de gravidade de moderado a grave, na qual o doente esteve inconsciente no momento do trauma, não apresentou intervalos de lucidez, podendo permanecer em estado vegetativo e até resultar em morte. Então, a LAD passa a ser caracterizada pela torção dos axônios na substância branca por todo o hemisfério cerebral, no cerebelo e no tronco encefálico, com evidências microscópicas mais do que macroscópicas (40-42). Nesse mesmo período, os achados nos doentes mostraram que semanas após a lesão, os sobreviventes à LAD apresentavam alargamento ventricular progressivo resultante de perda de volume da substância branca (43, 44) tanto logo após o

trauma, também chamado como axotomia primária, como também num período subsequente, o qual foi nomeado de axotomia secundária. Os autores levantaram a hipótese de que a principal intercorrência na LAD acontece no período posterior ao trauma, ou seja, no período da axotomia secundária (44).

A axotomia secundária foi descrita experimentalmente por Erb e Povlishock em testes realizados em gatos, na qual ocorre interrupção no transporte de fluxo, resultando em axotomia progressiva (45). Adams et al. em 1991 foram além dos achados experimentais e hipotetizaram que a axotomia secundária ocorre quando existem anormalidades estruturais nos nódulos de Ranvier, entrada excessiva de cálcio, alterações nas vesículas ligadas à membrana do axoplasma, no retículo endoplasmático liso e em grupos de neurofilamentos (44). Essas alterações progressivas ocorrem em período de seis a 12 horas, até a formação do clássico inchaço axonal e consequentemente a degeneração axonal secundária.

Portanto, a LAD é normalmente consequência de trauma grave, cujo dano ocorre em uma área encefálica ampla, envolvendo células neuronais, especialmente axônios, resultando em lesões extensas nos tratos da substância branca, com axotomia primária e especialmente secundária, degeneração walleriana, acarretando em sequelas neuropsicológicas importantes.

3.2. Caracterização do traumatismo craniencefálico e da lesão axonal difusa

As alterações de natureza física pós TCE compreendem alterações musculoesqueléticas, distúrbios cardiovasculares, disfunções endocrinológicas, visuais, alterações no trato intestinal e urinário, bem como na dinâmica respiratória, além de comprometimentos no sistema sensorio-motor (46-48).

A escala de coma de Glasgow (ECG) é utilizada mundialmente na prática clínica para a avaliação de doentes com lesões encefálicas a fim de mensurar o

nível de consciência por meio de algumas variáveis: abertura ocular, comunicação, resposta a comandos e movimentação das extremidades (49). A ECG pode ser utilizada como indicador prognóstico, por meio da previsão do resultado funcional e é subdividida categoricamente pela gravidade do traumatismo craniano por meio da pontuação: trauma leve (13 a 15), moderada (9 a 12) e grave (inferior ou igual a 8). No presente estudo, a pontuação da ECG foi feita no momento da admissão do doente no pronto socorro.

As lesões causadas pelo TCE são classificadas em traumas fechados e abertos. Os traumas fechados compreendem: as lesões focais (hematomas epidurais, hematomas subdurais e outras lesões focais), e as lesões difusas. (10). As lesões difusas diferem das focais pelo fato de geralmente não apresentarem dano estrutural macroscópico. Este tipo de lesão causa disfunção cerebral difusa e afeta cerca de 40% dos doentes com TCE grave (10, 27). As lesões fechadas podem ocorrer por dois mecanismos: por contato ou inercial (aceleração/desaceleração). As lesões por contato requerem a ocorrência de traumatismo direto do crânio contra outro objeto, resultando principalmente em hematomas, contusões e lacerações. Já as lesões por inércia, comumente chamadas de lesões por aceleração, são decorrentes da movimentação brusca e intensa do crânio, independentemente da ocorrência de impacto do crânio contra estruturas externas. São caracterizadas por lesões normalmente não visíveis à tomografia e lesões focais no corpo caloso e tronco encefálico, alterações das fibras axonais e com progressiva diminuição de substância branca (43). Os traumas decorrentes do efeito da inércia normalmente resultam em lesão axonal difusa (LAD).

Quando o crânio sofre rotação brusca, a inércia do cérebro faz com que este continue parado por uma fração de segundos, apesar do crânio já estar em movimento. Assim, as camadas superficiais do cérebro (mais próximas do crânio) são aceleradas (ou freadas) antes das profundas, produzindo tensão de cisalhamento. Como consequência, esta tração pode causar a ruptura de axônios e vasos em várias regiões do cérebro, notadamente nos tratos longos, transição córtico-subcortical, regiões dorsolaterais rostrais do tronco encefálico, corpo caloso, hipocampo e no cerebelo (50-53). Dessa forma, estas lesões resultam do envolvimento da substância branca quando submetidas a forças rotacionais, bem

como por meio do efeito da aceleração e desaceleração sobre o parênquima encefálico, exercendo tensão de cisalhamento nas fibras e, conseqüentemente, lesão axonal (27, 36, 50, 51).

A aceleração do tipo angular é aquela que mais está associada à LAD, pois neste mecanismo existe uma combinação de movimentos translacionais e, principalmente rotacionais, acarretando lesão difusa encefálica (54, 55), resultando em três graus de comprometimentos: grau 1 – com evidências microscópicas de lesão difusa nos axônios sem nenhum tipo de lesão focal; grau 2 – existe também a lesão focal no corpo caloso; grau 3 – existe uma lesão adicional no quadrante dorsolateral do tronco encefálico rostral (44). Um estudo multicêntrico apontou que doentes com LAD grau 1 progrediram com incapacidade moderada, os doentes com grau 2 progrediram com incapacidade grave e aqueles que apresentaram grau 3 entraram em coma ou avançaram com sequelas graves (44).

A lesão axonal difusa traumática, mais comumente conhecida pelo termo lesão axonal difusa (LAD) é responsável por quase 1/3 das mortes em decorrência do TCE. Trata-se da principal causa de sequelas neurológicas nos sobreviventes (43, 56-58). O espectro da LAD contempla, desde a sua forma mais leve (concussão), quando há apenas alterações na excitabilidade neuronal sem danos à estrutura celular, até nos casos mais graves, quando ocorre dano axonal difuso no nível microscópico (10). Os autores sugerem algumas definições para esse tipo de lesão apresentadas da Tabela1 (59).

Tabela 1. Nomenclatura e definições da lesão axonal difusa proposta em 2000 por Geddes et al. (59)

Nomenclatura	Definição
Lesão Axonal	Termo não específico que se refere ao dano aos axônios por qualquer etiologia.
Lesão Axonal Traumática	Lesão dos axônios causados por trauma. A extensão pode variar bastante, podendo acometer apenas pequenos focos nos axônios até de lesões extensas do parênquima cerebral.
Lesão Axonal Difusa (LAD)	Inicialmente foi descrita como síndrome clinicopatológica em que há uma lesão axonal traumático generalizada em todo o cérebro, incluindo o tronco cerebral. No entanto, como a lesão axonal pode ser causada por outros processos patológicos, a etiologia da lesão axonal deve ser sempre indicada quando o termo 'LAD' é utilizado como um diagnóstico neuropatológico.

Idealmente, a etiologia traumática do dano axonal deve sempre ser citada quando o termo for usado para descrever um diagnóstico neuropatológico.

3.3. Características anátomo-patológicas da lesão axonal difusa

O diagnóstico de LAD só pode ser confirmado por meio do exame anátomo-patológico, entretanto, algumas alterações macroscópicas podem sugerir a presença de LAD:

✓ Lesões focais do corpo caloso, vistas como focos hemorrágicos. Ocasionalmente estas hemorragias podem romper o septo interventricular, formando hemoventrículo.

✓ Lesões focais nos quadrantes dorsolaterais das porções rostrais do tronco encefálico. Pequenas lesões hemorrágicas podem ser vistas próximas dos pedúnculos cerebelares superiores.

✓ “*Gliding Contusions*”: lesões hemorrágicas afetando a substância branca parassagital na porção superior dos hemisférios cerebrais, geralmente na zona de transição entre a substância branca e cinzenta. Com frequência, são bilaterais e assimétricas.

Além das alterações macroscópicas e histológicas que ocorrem após a lesão, a intensidade do trauma também é fator que interfere na anátomo-fisiologia celular, resultado em alterações imunohistoquímicas. Estudos experimentais com lesão graduada mostraram diferenças na reação axonal frente às diferentes intensidades de lesão (60). Geddes et al. (59) e descreveram a neuropatologia da LAD de acordo com a intensidade do trauma:

✓ Lesão leve: ocorre aumento transitório da permeabilidade do axolema, provocando alterações temporárias na concentração de íons transmembrana, porém, essa permeabilidade transitória é restaurada muito rapidamente.

✓ Lesão moderada: as alterações iônicas são acompanhadas pela entrada de fluido para dentro da célula neuronais, ocorrendo inchaço axonal com alterações eletrofisiológicas e morfológicas, com a reestruturação lenta e gradual do citoesqueleto e da função celular.

✓ Lesão grave: ocorre o acúmulo intracelular de Ca^{2+} levando à proteólise, à compactação rápida de neurofilamentos, dos microtúbulos, e ao colapso do citoesqueleto. Este colapso, por sua vez impede o processo de transporte axonal, de modo que as proteínas de organelas acumulam-se, causando tumefação nos axônios. Caso o citoesqueleto não consiga se “remodelar”, inicia-se o processo de axotomia secundária, acarretando danos irreversíveis. Dessa forma, a axotomia secundária decorrente de alterações imunohistoquímicas pode ocorrer num período de horas até dias e meses após o trauma.

Na revisão sobre o tema, Johnson et al. (11) descreveram que o primeiro resultado do trauma ocorre com a deformação dos tractos da substância branca, interrompendo o transporte de material axonal, e provocando tumefação axonal algumas horas após o trauma. Com esses estudos, os autores descreveram que por meio de exame imunohistoquímico realizado em axônios lesionados, a imunorreatividade para proteína precursora amigdalóide (PPA) pode ser considerada como uma técnica sensível para a detecção do dano axonal. Devido ao rápido transporte pelo axônio, duas horas após o trauma, a PPA já pode ser identificada nos axônios lesionados. Dessa forma, a técnica imunohistoquímica da PPA é considerada o padrão ouro para a detecção do comprometimento axonal. Assim, a confirmação diagnóstica da LAD é possível apenas por meio de exames histopatológicos do tecido encefálico post-mortem.

Na LAD a desconexão dos axônios no momento da lesão (axotomia primária) é rara. A maior parte dos casos, a destruição do citoesqueleto gerando tumefação axonal (axotomia secundária) é o que ocorre na maior parte dos casos (61). Indicações atuais são que a axotomia não pode ocorrer ao mesmo tempo em todas as partes do cérebro, sendo que axônios de tamanhos diferentes reagem diferentemente e que a axotomia secundária pode continuar durante algum tempo após a lesão.

A importância do conceito de axotomia secundária está na possibilidade de adotar medidas de neuroproteção a fim de evitar a instalação de lesões secundárias isquêmicas, poupando axônios. Inclusive, é possível que a cascata de lesões secundárias possa explicar alguns casos de TCE inicialmente classificados como leves e que pioraram clinicamente ou que apresentaram sequelas graves durante a evolução (62). Trata-se, portanto, de um fenômeno de progressão dinâmica de lesão neuronal secundária (43, 56, 63-66).

A axotomia secundária também é derivada de uma cascata de alterações, incluindo alterações mitocondriais, com consequente alteração da energia do metabolismo da célula neural (67); desencadeamento de estresse oxidativo e peroxidação lipídica, propiciando um processo de neuroinflamação e ativação

microglial na substância branca (68), processos esses que podem persistir por anos (69).

Outro processo importante que ocorre durante a axotomia é o desbalanço iônico. Ele é desencadeado após a lesão neuronal com a entrada elevada de Ca^{2+} , acarretando em disfunções axonais permanentes. Esse parece ser o processo central da axotomia secundária e consequentemente levar à degeneração walleriana (70-72)

Além da análise patológica da LAD, estudos revelaram um hipometabolismo difuso da glicose em doentes LAD com trauma tardio (maior de 6 meses) e com déficits cognitivos quando comparados ao grupo controle (12, 73). Baseado no princípio de que o metabolismo da glicose reflete no funcionamento neuronal do encéfalo, o hipometabolismo da glicose em regiões focais, como nos lobos frontais bilaterais e no córtex temporal superior, pode indicar que na região houve perda neuronal ou diminuição da atividade neuronal (74). A desconexão anatômica e funcional que ocorre entre a região cortical e as subcorticais mais profundas após o traumatismo craniencefálico, acarretando em falhas na rede neuronal e diminuição sua atividade (12, 73).

Segundo Kato et al. (12), o desequilíbrio entre o fluxo sanguíneo encefálico e o metabolismo glicólico pode ser um dos fatores determinantes para as consequências do trauma. Esses autores consideram que esse desequilíbrio pode ser reestabelecido após 6 meses ou mais, após o evento traumático. Para os autores, esses resultados estão relacionados ao mecanismo de trauma na LAD, envolvendo aceleração/ desaceleração e forças rotacionais. Esses danos nos neurônios, especialmente nos axônios, acarretam em falhas na rede neural e diminuição do metabolismo glicólico difuso, consequentemente diminuição difusa da atividade neuronal, características essas da LAD.

As regiões ventrais são fortemente conectadas às regiões límbicas, com a amígdala e região estriado ventral, que são ligadas às emoções, o tálamo e núcleo monoaminérgico são ligados à excitação e a motivação, enquanto que a região dorsolateral está conectada aos lobos frontais, como o córtex frontal lateral, que estão ligados à cognição (12). A ativação do córtex cingulado dorsal anterior e córtex

frontal lateral estão frequentemente associados e tendem a ser maiores para tarefas mais difíceis e que provocam ansiedade. O fluxo sanguíneo diminuiu na região do cíngulo anterior ventral quando a demanda cognitiva diminuía. A região do córtex cingulado anterior parece relacionado a processos cognitivos que incluem: atenção dividida, detecção de novos estímulos, memória operacional, recuperação da memória, controle inibitório, auto-avaliação e julgamento, motivação e monitoramento do desempenho. Essas são consideradas como sendo regiões de iniciação e inibição, das quais iniciam de maneira apropriada ou suprimem comportamentos impróprios e inadequados (75).

Atualmente exames de imagem, como a imagem do tensor de difusão (DTI) estão sendo estudados como técnica para detecção da LAD in vivo, porém ainda não é considerada uma técnica muito utilizada na prática clínica devido ao alto custo (76). Para conhecer as alterações anátomo-patológicas e metabólicas decorrentes da LAD é fundamental compreender o funcionamento global do doente como um processo que poderá interferir na funcionalidade do seu dia-a-dia.

3.4. Os aspectos clínicos da lesão axonal difusa

Tipicamente os doentes com LAD apresentam-se inconscientes desde o momento do impacto, não apresentam intervalo de lucidez e permanecem com grave acometimento do nível de consciência por período superior a 6 horas. Já naqueles doentes com um grau de lesão menor podem recuperar o nível de consciência com ou sem sequelas subsequentes.

As lesões cerebrais difusas são classificadas em 4 grupos: concussão leve, moderada (ou clássica), grave e lesão axonal difusa (LAD), (57). Do ponto de vista clínico, a LAD é o termo usado para descrever o doente que fica em coma por um período superior a seis horas após o impacto. Esta alteração do nível de consciência

não pode ser secundária a lesão expansiva ou isquêmica. A LAD leve ocorre em 8% dos TCE graves. O coma tem duração de 6 a 24 h. Após o traumatismo, as vítimas de TCE podem evoluir com déficits psicológicos ou neurológicos. A evolução é variável: 78% dos casos evoluem de maneira favorável, 2% apresentam sequelas graves, 1% evolui com estado vegetativo persistente e o óbito ocorre em 15% dos doentes. A LAD moderada, presente em 20% dos TCE graves, é caracterizada pelo estado de coma superior a 24 horas e a recuperação é frequentemente incompleta (77, 78). A evolução é favorável em 59% das vítimas, com sequelas graves em 12%, estado vegetativo persistente em 5% e evolução fatal em até 24% dos casos. Por último, a LAD grave ocorre em 16% dos TCE graves e caracteriza-se por coma com duração de dias ou semanas. Estes doentes têm sinais frequentes de disfunção do tronco cerebral e disautonomia (hipertensão arterial sistêmica, hiperhidrose e hipertermia). A evolução é favorável em apenas 28% dos casos; 14% apresentam sequelas graves, 7% evoluem para estado vegetativo persistente e 57% morrem (10, 43, 64).

3.5. Avaliação neuropsicológica no traumatismo craniencefálico e na lesão axonal difusa

O traumatismo craniencefálico (TCE) está associado a uma variedade de alterações cognitivas, incluindo prejuízos na aprendizagem, memória operacional, atenção, velocidade de processamento de informação e funções executivas (79-82)

Muitas vezes o local da lesão não é capaz de predizer os prejuízos cognitivos dos doentes. Isso pode ocorrer pelo fato da rede neuronal e suas conexões serem fator preponderante para o desencadeamento das sequelas cognitivas (83). As funções cognitivas prejudicadas em doentes com TCE, como memória e funções executivas, dependem da atividade coerente de redes cerebrais amplamente distribuídas por todo o encéfalo (84). Por esse e outros motivos, os aspectos neuropsicológicos do doente com TCE dependem de diversos fatores,

dentre os quais a gravidade e o mecanismo de trauma, idade do doente, bem como fatores pré-mórbidos, como as capacidades cognitivas prévias, o nível de inteligência geral, a profissão e o rendimento escolar ou acadêmico (7, 15, 85).

Apesar dos doentes que sofreram TCE leve apresentarem déficits neurológicos transitórios (23), as mudanças cognitivas podem ser persistentes, especialmente em lesões moderadas e graves (86). Indivíduos com TCE leve geralmente sofreram alterações transitórias, entretanto, muitos poderão apresentar dificuldades para reiniciar as atividades que desempenhavam antes do trauma (87). No TCE grave, observar-se comprometimentos em várias esferas, sem que seja possível determinar padrão único de prejuízo (7, 15, 88, 89). Assim, as consequências oriundas do TCE, do ponto de vista neuropsicológico, são dramáticas e inclui espectro amplo de alterações cognitivas, comportamentais e sensitivo-motoras, o que acarreta em comprometimento da qualidade de vida do doente e de seu cuidador (90).

No TCE ocorre um padrão complexo de lesões axoniais difusas em uma variedade de locais no encéfalo nos doentes e torna-se difícil especificar o local exato da substância branca a ser investigado (83). Dessa forma, prejuízos cognitivos decorrentes desse tipo de trauma manifestam-se por meio de perturbações subjacentes de vias de substância branca críticas entre o córtex e a substância branca de estruturas profundas (13). Apesar da patologia da LAD ter sido investigada em detalhes (91), conclui-se que a extensão dos danos e as consequências funcionais *in vivo* não é uma tarefa fácil (83).

Muitos estudos mostraram que doentes com TCE sofreram danos cognitivos, quando comparados a um grupo controle. Cicerone (92) verificou diminuição da velocidade de processamento e desempenho inferior em tarefa dupla de atenção; Dockree et al. (93) encontraram diminuição nos níveis de alerta, comutação, atenção sustentada e função executiva. Ponsford et al. (94) examinaram os aspectos funcionais em doentes com TCE durante mais de 10 anos e a maioria deles apresentou prejuízos cognitivos, na comunicação, problemas comportamentais, emocionais ao longo tempo.

Estudos transversais demonstraram correlação entre LAD e comprometimento de funções executivas, atenção e memória (95-97). Ziino & Ponsford (98) divulgaram que doentes com TCE realizaram mais lentamente testes de atenção do que um grupo de controle saudável, além de cometerem mais erros. Sinclair et al. (99) indicaram que doentes com TCE tiveram déficits psicomotores na Tarefa de Vigilância, incluindo resposta mais lenta, atraso, e flutuação de atenção.

Outros verificaram que os aspectos cognitivos e comportamentais da disfunção cerebral difusa incluem problemas de memória, atenção, concentração, dificuldades no raciocínio abstrato de alto nível, resultando em raciocínio rígido e concreto, inflexibilidade e lentidão do raciocínio e da velocidade de resposta quando comparado a um grupo controle (12, 13). O *Trail Making Test* ou teste de Trilhas, especialmente a forma B, avalia a capacidade de atenção alternada (*swifting*) e flexibilidade mental. Muitos estudos mostraram que essa tarefa foi sensível para avaliação de doentes com TCE-LAD (13, 95, 100). Labilidade emocional e flutuação também estão presentes. Os sintomas tendem a ser mais graves imediatamente após a lesão, ou em estágios subsequentes ao trauma, que podem aparecer de maneira transitória e, dependendo da gravidade do trauma, aumentar a duração e sequelas do problema (14, 15, 100).

Dessa forma, diferentemente de lesões focais, a lesão difusa afeta regiões corticais e subcorticais de maneira generalizada. A perda de memória é um dos déficits residuais mais comuns após o TCE (101-103). Esses déficits na memória são específicos em doentes com TCE, e podem envolver tanto a codificação quanto a recuperação de informação verbal e visual. Na LAD é esperado um padrão semelhante de prejuízo de memória, especialmente episódica, visto que a LAD normalmente afeta várias redes cerebrais (104). Scheid et al (105) descobriram que os doentes de LAD tiveram um pior desempenho em memória operacional e testes de função executiva .

Poucos estudos observaram longitudinalmente o desempenho em tarefas cognitivas em doentes com LAD. Sanchez-Carrion et al. (106) acompanharam 12 doentes LAD e 10 controles saudáveis, cujo tempo de lesão variou de 4 meses a 3 anos, com um intervalo de reavaliação de 6 meses. Os resultados mostraram a diferença entre os dois grupos, mas o tempo da lesão parece não ter sido um fator

relevante no desempenho dos doentes (106). Outro estudo avaliou doentes com LAD um ano após o trauma e verificou que os doentes tentam compensar suas dificuldades cognitivas por meio de uma demanda de esforço mental extremamente alta (107). Um exemplo consiste no esforço em manter a atenção sustentada na tentativa de compensar a lentidão na velocidade de processamento para novas informações, resultando em baixo desempenho e fadiga (107).

Grande número de estudos investigou os efeitos do TCE na memória verbal, considerando a relevância da aprendizagem verbal e memória na educação, o desempenho acadêmico, e o funcionamento cognitivo para atividades do dia-a-dia. A capacidade de memória visuoespacial é crucial para as atividades cotidianas, como lembrar o lugar de um objeto, na condução ou constatação de rota, porém ela foi pouco explorada em doentes que sofreram TCE (108, 109). O teste Figura Complexa de Rey (FCR) é particularmente sensível para avaliar os prejuízos visuoespaciais após o TCE (110). A complexidade da FCR também exige funções executivas, estratégias que exigem e abordagens organizacionais para desenho e é sensível a disfunções do frontal- sistemas do corpo estriado (105, 111).

Na década de 70, Brooks foi um dos primeiros a explorar a memória visual após o TCE (109). Os resultados mostraram que o grupo TCE teve pior desempenho do que o grupo ortopédico de controle. Scheid et al. (105) demonstraram pior desempenho quando foram comparados com um grupo saudável em vários domínios cognitivos, principalmente na aprendizagem, verbal e memória visual-espacial.

Observou-se que os estudos envolvendo avaliação neuropsicológica após TCE foram compostos normalmente por uma amostra heterogênea, relacionada tanto com a etiologia e gravidade do trauma quanto pelo tempo após a lesão. Além disso, a maior parte do desenho dos estudos foi transversal. A fim de definir melhor a população do estudo, realizou-se levantamento bibliográfico levando-se em consideração estudos que realizaram avaliação neuropsicológica em doentes LAD. A Tabela 2 mostra os resultados desses artigos originais.

Tabela 2. Tabulação dos artigos envolvendo pacientes com LAD e avaliação neuropsicológica

Autor	Causuística	Método	Objetivo	Instrumentos	Resultados
Tomaiuolo et al. 2004 (111)	n=19 LAD grave	Estudo transversal com grupo controle	Avaliar se a redução de volume nas estruturas de interesse se correlacionam com testes de memória	QI estimado WAIS-R, RAVLT, FCR, Memória Lógica	Recordação tardia da lista de palavras e recordação imediata da FCR correlacionaram-se com o volume do fornix. A evocação tardia da FCR correlacionou-se com o volume do fornix e do hipocampo direito
Kato et al. 2007 (12)	n=36 LAD n=30 controles	Estudo transversal com grupo controle	Investigar o metabolismo da glicose na região encefálica e correlação com funções cognitivas	WAIS R, WMS, PASAT, D-CAT, WSCT	A escala completa do WAIS correlacionou-se positivamente como o rCM no giro cingulado direito e no giro frontal medial bilateral.
Kraus et al. 2007 (95)	n=20 LAD leve n=17 LAD moderado/grave n= 18 controles	Estudo transversal com grupo controle	Relacionar a integridade da substância branca com cognição	Grooved Pegboard, Torre de Londres, TOMM, PASAT, COWAT, CCPT, Stroop, WTAR, CVLT, BVMT-R	DTI mostrou ser medida objetiva para determinar a relação dos déficits cognitivos após o TCE.
Sanchez -Carrion et al. 2008 [†]	N=12 LAD n=10 controles	Estudo prospectivo caso controle	Investigar se a hipoativação da região frontal em pacientes LAD pode ser revertida devido reorganização cerebral	GOAT, SNL, Digit Span, n-back, vocabulário	Após 6 meses, a fMRI mostrou ativação aumentou no grupo TCE no giro frontal superior direito. Também diferenças sobre SNLe RT n-back ao longo do tempo sobre o grupo TBI têm mostrado.
Kawai et al. 2010 (74)	n=8 LAD grave n=20 controles	Estudo transversal com grupo controle	Identificar a região da lesão cerebral por meio do PET e correlacionar com achados cognitivos	WAIS III complete	A escala completa do WAIS correlacionou-se negativamente com a grau de redução do FMZ BP no tálamo direito e giro frontal medial esquerdo
Warner et al. 2010 (13)	n=24 LAD	Estudo prospectivo . Avaliação foi transversal	Avaliar a relação entre resultados cognitivos e o volume de estruturas corticais e subcorticais pelo DTI	TMT A e B, COWAT, Stroop, Dígitos Ordem inversa, CVLT, Procurar Símbolos e Códigos	Redução na substancia branca foi associada aos déficits nos testes neuropsicológicos
Kinnunen et al. 2011 (83)	n=28 LAD leve e moderado n=26 controles	Estudo transversal caso controle	Correlacionar achados do DTI e cognição dos pacientes e comparar com grupo controle.	Raciocínio Matricial e Semelhança, COWAT, TMT A e B, Stroop,	O local da lesão na substancia branca foi preditora dos prejuízos cognitivos. O fornix correlacionou-se com prejuízos na aprendizagem e memória e o lobo frontal as funções executivas.
Palacios et al., 2011	n=15 LAD grave				
Esbjornsson et al. 2013 (107)	n=18 LAD	Estudo transversal	Descrever a percepção de fadiga e sua relação com a cognição, ajustamento psicossocial, QV e retorno ao trabalho em doentes LAD após 12 meses do trauma	D-FI, BNIS, EQ-5D, ECGe, EBIQ	Não houve correlação entre cognição e fadiga, mas sim fadiga com QV

Esbjornsson et al. 2013 (112)	n=17 LAD	Estudo prospectivo	Descrever as funções cognitivas 6 e 12 meses após o TCE e associar com o retorno ao trabalho	FTT; Códigos, Span de dígitos, (WAIS-III); ECG	Prejuízos cognitivos em todos os pacientes 12 meses após o trauma. As lesões mais debilitantes estão presentes no tronco encefálico
Spitz et al. 2013 (113)	n=68 LAD (n=36 fizeram a aval NP) n=25 controles	Estudo transversal com grupo controle	Analisar a relação entre gravidade do trauma, anisotropia fracionada (AF) e cognição	BIRT, Doors Test, Hayling Sentence, COWAT, TMT A e B, Digit Span e Symbol Digit (versão oral)	Velocidade de processamento e funções executivas foram os domínios cognitivos que mais se associaram a AF da substância branca
Spitz et al. 2013 (100)	n=79 leve, moderado e grave (n=38 realizaram avaliação NP)	Estudo transversal com grupo controle	detectar a extensão da lesão utilizando RM SWI e relacionar com resultados clínicos	BIRT, the doors and people test, Hayling Test, TMT A e B, Dígitos Span e Symbol Digit test DST (versão oral)	SWI foi uma medida sensível para verificar diferenças. Observaram também diferenças na memória verbal (BIRT) e na velocidade de processamento (DST)
Moein et al. 2013 (114)	n=38 LAD	Estudo cruzado duplo cego, randomizado	avaliar o efeito da Boswellia Serrata (BS) na funcionalidade dos doentes com LAD	DRS	não houve diferença significativa entre os grupos que receberam BS e que não receberam.
Zaninotto et al. 2014 (115)	n=18 LAD moderado e grave n= 17 controles	Estudo prospectivo	Avaliar a fluência verbal (FV) de pacientes LAD aos 6 e 12 meses após o trauma e comparar com grupo controle	QI estimado, teste de FV fonológica e semântica.	Aumento significativo no do numero de palavras no teste de FV semântica entre 6 e 12 meses no grupo LAD.
Xiong et al. 2014 (116)	n=25 LAD leve n= 25 controles	Estudo transversal com grupo controle	Identificar o impacto da lesão axonal por meio do DTI e relacionar a integridade da substancia branca com a avaliação cognitiva	WAIS-IV e MEEM	verificaram diferenças em relação ao grupo controle nos índices de memória operacional e de velocidade de processamento
Costa et al. 2015 (117)	n=15 LAD e n=15 controles	Estudo transversal com grupo controle	Comparar o a percepção visual de pacientes LAD com grupo controle	L-POST, L-EFT, Vocabulário e Cubos (WAIS-III)	Os pacientes LAD apresentaram piores resultados no tempo e acuracia em todos os testes de percepção visual.

Benedict Visuospatial Memory Test (BVMT), Barrow Neurological Institute Screen for Higher Cerebral Functions (BNIS), *Controlled Oral Word Association* (COWA), Daily Fatigue Impact Scale (D-FIS), Disability Rating Scale (DRS), Fluência verbal (FV), European Questionnaire 5 Dimensions health-related quality of life (EQ-5D), Escala de Coma de Glasgow (ECG), Escala de Coma de Glasgow extendida (ECGe), European Brain Injury Questionnaire (EBIQ), Qualidade de vida (QV), Finger Tapping Test (FTT), Potencial de ligação (BP) do Flumazil-C (FMZ), Imagem de tensor de difusão (DTI), Disability rating scale (DRS), região do metabolismo cerebral glicólico (rCM), lesão axonal difusa (LAD), Figura Complexa de Rey (FCR), Leuven Perceptual Organization Screening Test (L-POST), Leuven Embedded Figure Test (L-EFT), Mimi-Exame do Estado Mental (MEEM), Escala Wechsler de inteligência para adultos (WAIS-III), Finger Tapping Test (FTT), Trail Making Test (TMT), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), (SNL) – sequência de numerosos e letras (WAIS-III), (TR) – tempo de reação

3.6. Relação entre volume encefálico, localização da lesão e cognição de doentes com traumatismo craniencefálico

Os axônios são estruturas altamente especializadas responsáveis pelo transporte de diversas moléculas indispensáveis para a atividade neuronal. Indicadores mostraram que RNA-m e células de Schwann dos ribossomos podem ser encontrados dentro do axoplasma, capazes de sintetizar proteínas específicas (118). As proteínas estruturais do axônio são sintetizadas no corpo neuronal e transportadas ao longo do comprimento do axônio. A interrupção desse fornecimento leva a um processo degenerativo conhecido como degeneração walleriana, na porção distal do axônio (119).

Degeneração walleriana é classicamente referida como uma série de processos degenerativos desencadeada na porção distal dos axônios após lesão traumática. Essa degeneração foi originalmente descrita por Augustus Volney Waller em 1885-1900 no *Dictionary of National Biography*, com base em suas observações em nervos glossofaríngeos e hipoglossos seccionados. Ele observou que, após a transecção, o coto distal do nervo sofreu alterações típicas morfológicas que resultou na fragmentação total de fibras nervosas seguido de desintegração. Embora sua descrição sobre a degeneração walleriana ser baseada em estudos com nervos periféricos seccionados, as principais características desse tipo de degeneração são observadas depois de diferentes tipos de lesões (esmagamento, transecção, química e / ou tóxica), tanto no sistema nervoso central como no sistema nervoso periférico (120).

As funções de memória são dependentes de regiões e da interação entre suas estruturas, como o hipocampo-diencefalo medial com o fórnix (121). Além da memória, verificou-se que essas estruturas também estão associadas ao processo de aprendizagem e em doentes com TCE (122, 123). As funções executivas são dependentes da interação da rede neural dos lobos frontais e regiões encefálicas mais posteriores (124).

Haier et al (125) mostraram correlação entre a variação estrutural encefálica e a inteligência em adultos controles saudáveis. Eles verificaram correlação positiva

entre o volume da substância cinzenta e testes de inteligência (WAIS), especialmente na região frontal, no lobo temporal, no lobo parietal e no lobo occipital. Mostraram também forte correlação na região frontal medial adjacente e córtex cingulado anterior também com a inteligência. Já no grupo TCE-LAD, Kato et al. (12) encontraram correlação positiva entre a escala total da WAIS (inteligência global) e o fluxo sanguíneo regional. Entretanto as pontuações baixas na escala global podem ter sido relacionadas a diferentes aspectos cognitivos, como lentificação na velocidade de processamento, prejuízos no desempenho envolvendo funções executivas e prejuízos atencionais.

Em estudo realizado por Kraus et al. (95) utilizando imagem de tensor de difusão (DTI) em grupos de doentes com diferentes graus de lesão, observaram que os grupos TCE moderado a grave apresentaram redução na substância branca em 13 das 28 regiões analisadas, quando comparadas ao grupo controle. Já em doentes com TCE leve, essa redução foi observada em apenas três regiões (fascículo longitudinal superior, stratum sagital e trato corticoespinal). Em doentes com TCE foram encontradas difusão radial normal e difusão axial aumentada. Eles sugeriram que danos irreversíveis na mielina são menos comuns em doentes leves quando comparados a moderados/graves, porém esses danos estão presentes mesmo 6 meses após a lesão. A única medida cognitiva que se mostrou alterada foi a atenção (95).

Little et al. (96) apresentaram resultados similares aos de Kraus et al (95). Eles analisaram as imagens por DTI de 24 doentes com TCE-LAD leve/ moderado e verificaram que muitas dessas lesões talâmicas resultaram em alterações nas funções executivas, atenção e memória (96). Outro estudo verificou correlação positiva significativa entre a difusividade e os índices de memória e aprendizagem, ou seja, o aumento da difusividade associado a um maior déficit cognitivo, quando utilizado o método de DTI, seis meses após a lesão (123).

Warner et al. (13) verificaram que o volume do tálamo associou-se com a velocidade de processamento (Códigos e Procurar Símbolos – WAIS e TMT A), o volume da amígdala e do hipocampo associaram-se com desempenho em atividades de memória e aprendizagem, assim como o córtex precuneus. O córtex

frontal superior, parietal superior córtex precuneos, assim como o tálamo, se correlacionaram de maneira positiva às funções executivas. Eles verificaram que todos os componentes subcorticais contribuíram de maneira significativa para o desempenho em tarefas de memória e aprendizagem (13). O volume da região subcortical foi preditivo no desempenho de atividades envolvendo velocidade de processamento quando comparado a regiões corticais. Esses resultados sugerem que muitas tarefas cognitivas são dependentes de conexões entre estruturas da substância cinzenta profunda e córtex encefálico, estruturas essas que estão comprometidas na LAD. Segundo os autores, tanto a axotomia primária quanto a secundária contribuem para a morte neuronal tardia, o que potencializa a atrofia da substância cinzenta. Os autores sugerem que a morfometria cerebral pode ser um potencial biomarcador para o funcionamento neuropsicológico após o trauma.

Estudos de neuroimagem funcional mostraram que tarefas que envolvem conflito de monitoramento, como no teste do *Stroop*, há uma ativação da rede envolvendo o córtex pré-frontal, cíngulo anterior e regiões corticais posteriores redes envolvidas com rastreamento visual em sujeitos saudáveis (126). Dados sugerem que a região do cíngulo é responsável pelo desempenho em tarefas envolvendo conflito de monitoramento, detecção de erro de probabilidade (127).

Kawai et al. (74) verificaram que nos doentes LAD, a atrofia cortical subsequente à axotomia pode resultar em perda dos receptores dos dendritos e nos corpos celulares mostrados nos exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET), com a redução do potencial de ligação do flumazenil-C. Eles verificaram correlação positiva entre a redução do potencial de ligação do flumazenil-C no giro frontal medial e do tálamo com a redução da inteligência global (74). O córtex frontal e do cíngulo estão envolvidos com diversas funções cognitivas e essa relação observada entre essas regiões e a diminuição do potencial de ligação do flumazenil-C no declínio da inteligência, pode ser importante para se compreender a importância da patofisiologia dos prejuízos cognitivos observados nos doentes com LAD.

O córtex cingulado anterior parece ter um importante papel na resolução de problemas e em testes de inteligência (12). Ativação do córtex pré-frontal em estudos de imagem foi relacionada à resolução de diversas tarefas cognitivas (75).

3.7. Instrumentos de avaliação neuropsicológica no traumatismo craneioencefálico

Em 2010 a Federação Liaison e os Consultores para projetos em TCE formaram um novo grupo com a finalidade de construir um conjunto de recomendações para ampliar a lista de definições, denominando *Common Data Elements* (CDE). O CDE propõe utilização de instrumentos cuja finalidade consiste em comparar resultados de estudos em TCE utilizando variáveis demográficas e resultados clínicos de todo o espectro do TCE e categorizar os elementos como básico, suplementar e emergente (128). Nas recomendações do CDE (Tabela 3), especificamente no módulo das avaliações e exames, estão os instrumentos sugeridos utilizados na avaliação neuropsicológica, instrumentos psicométricos de avaliação das funções cognitivas e também escalas de avaliação psiquiátrica e de QV, entre outras medidas de resultados.

Tabela 3. Classificação do *Common Data Elements* pelo tipo de estudo em TCE, população relevante e as recomendações de medidas de resultados dos prejuízos cognitivos.

Nome dos instrumentos para medidas de resultados	Hospitalização aguda	Moderado/ grave reabilitação	Concussão/ TCE leve
<i>Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM)*</i>	Suplementar	Suplementar	Suplementar
<i>Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R)**</i>	Suplementar	Suplementar	Suplementar
<i>Color-Word Interference Test (Stroop)*</i>	Suplementar	Suplementar	Suplementar
<i>Controlled Oral Word Association Test (COWAT)**</i>	Suplementar	Suplementar	Suplementar
<i>Grooved Pegboard Test*</i>	Suplementar	Suplementar	Suplementar
<i>NIH Toolbox Cognitive Battery*</i>	Suplementar	Suplementar	Suplementar
<i>Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)**</i>	Básico	Básico	Básico
<i>Symbol Digit Modalities Test*</i>	Suplementar	Suplementar	Suplementar
<i>Trail Making Test (TMT)**</i>	Básico	Básico	Básico
<i>Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-IV), subteste Span de Dígitos***</i>	Suplementar	Suplementar	Suplementar
<i>Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-IV), subteste sequência de Letras-Números***</i>	Suplementar	Suplementar	Suplementar
<i>Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-IV), Índice Fatorial de Velocidade de Processamento** *</i>	Básico	Básico	Básico
<i>Word Reading Subtest of the Wide Range Achievement Test (WRAT-4)*</i>	Suplementar	Suplementar	Suplementar

* teste sem padronização brasileira

** teste adaptado para população brasileira

*** teste com padronização brasileira (WAIS-III, visto que não foi lançado o WAIS-IV até o momento)

3.8. Neuroplasticidade no traumatismo craniencefálico

A palavra “*Plástico*” é derivada da palavra grega *plastos* que significa modelável, ou seja, que pode mudar de forma. Willian James, em 1890, no *The Principles of Psychology* foi o primeiro a introduzir o termo plasticidade nas neurociências. Para ele, plasticidade se referia à suscetibilidade do comportamento humano a se modificar (129). Anos mais tarde, Santiago Ramon y Cajal, em 1904, no artigo “Textura del Sistema Nervioso Central” mostrou que a modificação no comportamento provinha de base anatômica cerebral, estendendo a noção de plasticidade do substrato neural (129).

Alterações plásticas no sistema nervoso central (SNC) serão descritas como neuroplasticidade. Neuroplasticidade é definida como capacidade intrínseca do sistema nervoso humano e ocorre em adaptação ao ambiente e a fatores estressantes, mudanças fisiológicas e experiências de vida (aprendizagem), (129). Essas mudanças não são ocasionais, mas sim estado contínuo e normal do sistema nervoso durante toda a vida. Na lesão encefálica isso não difere, tendo a neuroplasticidade importante papel no desenvolvimento neural, homeostase (130), e no processo dinâmico na recuperação após a lesão. No TCE, a neuroplasticidade está relacionada à adaptação e reorganização como forma de compensação após uma lesão, para que a função danificada seja compensada ou restaurada (129). Dessa forma, o conhecimento dos mecanismos neuroplásticos cerebrais permitem compreender a evolução e o prognóstico da lesão encefálica (131). Um estudo em modelo animal mostrou evidências de proliferação de oligodendrocitos relacionada a remielinização em axônios que permaneceram intactos após a lesão (132). Essas respostas celulares foram observadas especialmente no corpo caloso após 3 dias do trauma (132). Por outro lado, após o trauma, pode acontecer excesso de síntese de mielina de maneira irregular, acarretando em desregulação da transmissão sináptica (132). Essas mudanças fisiopatológicas ainda são desconhecidas em humanos.

Em doentes com TCE, a neuroplasticidade acontece principalmente em duas fases: fase primária (fase aguda) e secundária (fase sub-aguda e crônica):

Na fase aguda, a lesão neuronal acontece instantaneamente ao trauma, causando, danos irreversíveis no SNC decorrente da morte ou disfunção celular (133). O processo de quebra axonal resulta em perda de conectividade entre as diferentes áreas do cérebro e impacta negativamente a capacidade de funcionamento neural. Assim, mesmo uma lesão relativamente local pode dar origem a lesões funcionais em outras partes do encéfalo (91). É nessa fase que normalmente ocorre recuperação rápida, período esse relacionado à morte do tecido neuronal e à lesão primária (134).

Na fase crônica, ocorre redução da auto-regulação vascular cerebral e perda de integridade da barreira hemato-encefálica, enquanto prejuízos graduais microvasculares difusos também podem ocorrer. O dano difuso aumenta o risco de lesão isquêmica e leva conseqüentemente à morte celular, a alterações anatômicas e funcionais na transmissão sináptica. A modulação dessa série de ações em uma transmissão sináptica é uma forma importante de promover plasticidade cerebral (131), sendo esse um campo a ser estudado na LAD.

Nas primeiras semanas após a lesão encefálica, a neuroplasticidade e a recuperação funcional envolvem redução do edema e inflamação. Nos três meses subsequentes, remielinização e neuroplasticidade são as alterações mais importantes após o trauma. É na fase aguda e subaguda que existe o maior potencial para a modificação de redes neurais que levam à formação de novas conexões. Esse processo ainda é pouco conhecido, porém autores sugerem que na fase crônica a recuperação natural parece improvável e o agravamento secundário funcional pode acontecer (134). Além do mais, a reorganização cortical desempenha importante papel na determinação de déficits neurológicos (134)

A possibilidade de que muitos axônios inchados ou danificados possam sofrer reparo é um conceito intrigante. É concebível que o reparo axonal aconteça por meio da homeostase iônica e substituição direta do citoesqueleto danificado (135). Caso a tumefação axonal não aumente ao ponto de induzir desconexão neuronal, o reparo da rede de microtúbulos pode acontecer (76).

A rede neural é vulnerável aos efeitos da LAD, rede essa que serve como mediadora das funções cognitivas (40, 77). Baixa supressão de respostas

inapropriadas ou incorretas são sequelas comuns em doentes com lesão moderada e grave (136). Após o TCE, lesões na mielina resultam em lentificação na velocidade de processamento, sendo essa uma dificuldade bastante comum em doentes após o trauma (137). Perlstein et al (138), em seus estudos envolvendo ressonância magnética funcional (IRMf), sugeriram que a rede mediadora da memória operacional é remodelada meses após a lesão moderada e grave. Os resultados da IRMf mostram que os doentes com TCE exibem padrões alterados de ativação em diversas áreas do cérebro relacionadas com a memória operacional, incluindo o córtex dorsolateral pré-frontal e área de Broca (138).

A atrofia da substância branca é geralmente acompanhada pela atrofia do encéfalo como um todo e alargamento dos ventrículos (139). Cerca de 63% a 86% dos doentes com TCE grave, avaliados inicialmente aos 5 meses e depois de 20 meses após a lesão, apresentam atrofia principalmente do corpo caloso (139). A atrofia da substância branca esta associada à atrofia cortical e a baixa probabilidade de ser restaurada, devido à perda de corpos celulares (140). Assim, sequelas referentes à LAD são preocupantes, visto que pequenas lesões ocorrem em múltiplas regiões neuroanatômicas (140). Segundo Mierzwa et al. (132) o processo de remielinização do axônio após o TCE não foi suficientemente estudada e dessa forma ainda é pouco compreendido.

3.9. Alterações psiquiátricas decorrentes do traumatismo craniencefálico

As condições psiquiátricas podem se manifestar de maneira bastante abrangente, e representam um dos maiores motivos de incapacidade após TCE (17, 18, 141, 142) contribuindo para a pior recuperação desses doentes (143).

Em experimentos com animais, estudos evidenciaram que o TCE pode resultar em mudanças eletrofisiológicas e hormonais, alterando a expressão de alguns comportamentos, como ansiedade e depressão, independentemente da

região cerebral atingida (144). Em humanos, a depressão maior é o distúrbio psiquiátrico mais comum pós TCE, presente em 30% dos casos ainda no primeiro ano após o trauma (16, 145, 146). No entanto, o diagnóstico muitas vezes é um desafio devido comorbidades dos sintomas cognitivos, emocionais e somáticas que se sobrepõem ao TCE e outros transtornos psiquiátricos (147).

Existem evidências que associam a existência da depressão com a atrofia de regiões encefálicas específicas, como: sistema límbico, córtex pré-frontal e giro cingulado anterior (20, 21) e volume da substância cinzenta (22, 148). Alguns autores também mostraram que TCE pode aumentar a incidência de sintomas depressivos e esses estarem associados ao aumento da frequência de distúrbios, como de ansiedade, prejuízos cognitivos e incapacidades no geral (149, 150).

A taxa de depressão maior nos primeiros 12 meses após o trauma pode variar de 20 a 30% (151-156). Porém Bombardier et al. (157) verificaram que 53,1% dos doentes com TCE moderado e grave preenchem critério para depressão maior pelo menos uma vez durante o acompanhamento de 12 meses. Dentre esses doentes, a probabilidade de comorbidade foi de 60% para transtorno de ansiedade (157, 158).

As características clínicas da expressão dos sintomas depressivos podem ser um pouco diferentes em doentes com TCE daquilo que é esperado como uma descrição clássica de um quadro depressivo. De acordo com o DSM-5, as características clínicas da depressão incluem humor depressivo na maior parte do dia, especialmente no período da manhã, perda de interesse nas atividades diárias e nas relações sociais por pelo menos 2 semanas. Os sintomas podem incluir: fadiga ou falta de energia a maior parte do dia, sentimento de menos valia e culpa, diminuição da capacidade de concentração e indecisão, insônia ou hipersonia, anedonia, pensamentos de morte e suicídio, perda ou ganho de peso significativo.

Evidência atual sugere que em doentes com TCE o humor deprimido é caracterizado por irritabilidade, raiva e agressividade ao invés de tristeza e choro. Ruminação, autocrítica e culpa podem diferenciar pessoas deprimidas de pessoas não-deprimidas. Ansiedade, agressividade, problemas de sono, uso de álcool, níveis

de renda mais baixa, e piora no funcionamento social são fatores primários associados ao diagnóstico de depressão (147).

Em doentes com LAD a proporção de sintomas depressivos e ansiosos não se difere dos achados gerais com TCE. Poucos estudos foram encontrados até o momento envolvendo alterações psiquiátricas em doentes LAD. Um estudo mostrou que doentes mais desmotivados apresentavam experiência de sintomas depressivos e ansiosos, além de prejuízos na qualidade de vida, podendo ser as causas de sentimentos de angústia relatados tanto pelos próprios doentes LAD quanto pelos familiares (107). Achados semelhantes mostraram que os sintomas depressivos estavam relacionados a maiores dificuldades diárias decorrentes do TCE, acarretando em dificuldades funcionais e psicossociais (159). Hudak et al (154) utilizaram a escala de depressão de Beck (BDI-II) para avaliar os sintomas depressivos de 15 doentes LAD 6 meses após o trauma, e verificaram que 20% de sua amostra apresentavam sintomas depressivos considerando a pontuação da escala maior que 13 pontos. Segundo esses autores, existem evidências de que a depressão orgânica (pós-TCE) é mais resistente ao tratamento do que a depressão chamada como “espontânea” (160). Existem evidências de que a depressão pode ocorrer em qualquer momento após a lesão, mesmo muitos anos depois (161). Esse fato possivelmente está relacionado a regiões encefálicas que sofreram atrofia, porém ainda há um número escasso de estudos que podem confirmar essa hipótese (160).

Dada a forte relação entre a depressão e os resultados funcionais, é importante o entendimento dessa relação para o desenvolvimento de intervenções mais efetivas (159). Segundo os autores, é possível que pessoas que experienciam mudanças funcionais decorrentes ao trauma, também apresentem sensação de angústia como consequência de suas sequelas. Eles acompanharam por meio da avaliação longitudinal dos doentes com sintomas depressivos e verificaram que 44% desses doentes apresentaram sintomatologia depressiva 1 mês após o trauma, passando a 29% um ano depois. Constataram que sintomas depressivos estavam relacionados às sequelas funcionais pós-trauma (159).

Um dado importante consiste no fato de que sintomas depressivos interferem de maneira negativa no desempenho em tarefas cognitivas tanto em doentes com TCE quanto em voluntários sem histórico de depressão. Em doentes com TCE, verificou-se que a depressão contribuiu para um pior desempenho em tarefas que avaliaram a memória operacional, funções executivas, velocidade de processamento e memória verbal (155). Assim, se o indivíduo apresenta um transtorno afetivo subjacente, a atenção também pode estar prejudicada em consequência da perda de interesse ou distração (149, 162-164), acarretando rebaixamento global de seu desempenho.

3.10. Qualidade de vida em doentes com traumatismo craniencefálico e lesão axonal difusa

O TCE causa impacto social e econômico para o país, com comprometimento de todos os domínios da vida, tais como: físico, social, cognitivo, comportamental, ambiental e psicológico. Nesse contexto, o equilíbrio da vida é rompido, havendo uma reestruturação psicossocial, incluindo inversão de papéis importantes na vida familiar e financeira, que muitas vezes desencadeiam em sobrecarga ao cuidador, depressão, sentimentos de culpa, raiva, afetando a qualidade de vida do doente como um todo (159).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), a partir dos anos 90, constatou que as medidas de qualidade de vida (QV) são de particular importância na avaliação da saúde, tanto dentro de uma perspectiva individual como social. Nesse contexto, a QV reflete a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto cultural e dos sistemas de valores, seus objetivos, expectativas e preocupações, tratando-se, portanto, de um conceito multifatorial (165). A QV está comumente comprometida após o TCE e tem se tornado um importante fator a ser avaliado no

seguimento destes doentes. Segundo Lehman (166), a compreensão do conceito de QV pode ajudar a compreender o impacto das doenças nos indivíduos.

A Escala *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey* (SF-36) é um dos questionários mais utilizados mundialmente para avaliar a QV dos doentes. Sua aplicação é simples e suas propriedades de medidas já foram comprovadas (23). A escala SF-36 é composta por 36 questões e permite a avaliação de diversos domínios: capacidade funcional, dor, estado geral de saúde, vitalidade, saúde mental, aspectos sociais e emocionais. Para avaliação dos resultados, o valor de cada questão é transformado em uma escala de zero a cem. Cada componente da escala é avaliado separadamente. Na Tabela 4 estão descritas as características das pontuações dos oito componentes do SF-36 (167).

Tabela 4. Descrição e interpretação dos resultados dos componentes da escala SF-36

Componentes escala SF-36	Pontuações baixas	Pontuações altas
Capacidade funcional	Problemas com o trabalho ou atividades diárias, resultantes da capacidade física.	Sem problemas com o trabalho ou atividades diárias, resultantes da atividade física.
Aspectos físicos	Grande limitação nas atividades físicas, incluindo banho e troca de roupas.	Capacidade para todos os tipos de atividades físicas, inclusive as mais vigorosas.
Dor	Dor grave ou limitante.	Nenhuma dor ou limitação imposta pela dor.
Estado geral de saúde	Caracterização da própria saúde como precária e com tendência a piorar	Caracterização da própria saúde como excelente
Vitalidade	Sentimento de cansaço constante	Sentimento de vigor constante
Aspectos sociais	Prejuízo frequente nas atividades sociais devido a problemas físicos ou emocionais.	Capacidade para todas as atividades sociais sem interferência de problemas físicos ou emocionais.
Aspectos emocionais	Problemas com o trabalho ou outra atividade diária como resultado de problemas emocionais.	Nenhum problema com o trabalho ou atividades diárias.
Saúde mental	Prejuízos frequentes nas atividades sociais devido problemas físicos ou emocionais.	Capacidade para todas as atividades sem interferência de problemas físicos ou emocionais.

SF-36 - *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey*

Apesar de ser uma escala para uso geral em saúde, ela foi sugerida pelo *Common Data Elements* da *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) em 2010 como uma recomendação no seguimento e prognóstico de doentes com TCE (128).

Um estudo analisou a QV de 173 doentes após TCE leve por meio da SF-36, e verificou piora principalmente nas medidas de vitalidade e dor (168). Lima et al. (23) avaliaram a QV por meio da SF-36 e estados de humor em doentes com TCE 18 meses após a lesão e verificaram que quando comparados ao grupo controle, a QV desses doentes era menor nos aspectos: capacidade funcional, dor, condição geral de saúde, vitalidade, saúde mental, aspectos sociais e emocionais. Esses doentes se mostraram mais ansiosos que o grupo controle, porém não verificaram diferença significativa no estado depressivo. A direção dos cuidados na saúde e das políticas públicas para o acompanhamento dos doentes que sofreram lesão pode influenciar seu bem-estar (23). Os autores apontaram a falta de trabalhos envolvendo QV e aspectos neuropsicológicos a longo-prazo nesses doentes.

Outros métodos de abordar a QV dos doentes também podem ser feitos, tanto com o uso de questionários específicos que avaliam o prognóstico dos doentes após o TCE, recomendados pelo Common Data Elements (128, 169), como as escalas: *Quality of Life after Brain Injury* (QOLIBRI) e *Satisfaction with Life Scales* (SWLS). Até o momento não foram encontrados trabalhos de validação dessas escalas para a população brasileira. Esbjornsson et al. (107) utilizaram a *European Quality of Life* (EQ-5D), escala geral de QV, e verificaram que 70,6% dos doentes com LAD relataram dor moderada (não relacionada à enxaqueca), associação entre sintomas depressivos e ansiosos moderados com maior irritabilidade, isolamento social e desmotivação. Verificaram também que doentes que se sentiam cansados e aborrecidos (82,4%), lentificados (76,5%), sensação de inquietação (67,5%), rigidez e teimosia (76,4%) e problemas de concentração (76,5%) apresentavam maior impacto na QV (107).

Outro preditor para a QV do doente consiste, entre outros, na satisfação e cuidado familiar, que pode ser medido pela escala de sobrecarga do cuidador. Livingston et al. (170) acompanharam durante um ou dois anos o nível de satisfação

de familiares de doentes que sofreram lesão cerebral e verificaram que problemas psiquiátricos e comportamentais, como depressão e uso de drogas, são responsáveis pela diminuição da satisfação com a vida desses familiares. Outro estudo utilizou a escala *Zarit Burden Interview* para analisar a sobrecarga de cuidadores de doentes que sofreram lesão cerebral e verificaram que essa escala pode ser ferramenta útil para verificar os itens tensão pessoal do papel de cuidador (171).

4. Casuística e método

4.1. Delineamento do estudo

Estudo unicêntrico, prospectivo e retrospectivo, exploratório, com braço único e três níveis de medidas repetidas.

O trabalho foi realizado no serviço de Neurocirurgia do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), com período de recrutamento dos doentes compreendido entre dezembro de 2010 e janeiro de 2014, acompanhado de 12 meses de avaliações na fase inicial, 6 meses e 12 meses após o trauma, perfazendo um total de 49 meses de coleta de dados. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa CAPESQ do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) sob no. 0097/11 e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Divisão de Psicologia do HC-FMUSP sob no. 18/2010 (Anexo A). O estudo recebeu apoio do CNPq Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico para a modalidade doutorado sanduíche com bolsa no exterior (SWE) sob Processo número: 201809/2014-1

4.2. População do estudo

Foram selecionados consecutivamente 40 doentes ambulatoriais, de ambos os sexos, com os seguintes critérios para inclusão, ou exclusão, neste estudo.

Crítérios de Inclusão: participantes de ambos os sexos que sofreram TCE até 3 meses antes de participar do estudo; com perda de consciência durante pelo menos 30 minutos como consequência do TCE; ter entre 18 e 55 anos de idade; pelo menos 4 anos de escolaridade; ECG menor que 13 pontos; habilidade de compreender e seguir instruções em português; e assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo B).

Critérios de Exclusão: histórico de TCE prévio; evidências de outras anormalidades que LAD mostrado por tomografia computadorizada (TC), como contusões, hematoma epidural, hematoma subdural; histórico de outra doença neurológica (epilepsia, acidente vascular cerebral, tumor); uso atual de drogas; comprometimento cognitivo e/ou motor limitantes.

4.3. Variáveis

4.3.1. Variáveis Dependentes Primárias

Aspectos cognitivos: memória episódica (verbal e visuoespacial), aprendizagem, memória operacional, processos atencionais (atenção sustentada, alternada e seletiva), funcionamento executivo (fluência verbal fonológica e semântica), velocidade de processamento e coordenação motora fina. Essas variáveis foram testadas aos 6 meses e 12 meses após o trauma.

4.3.2. Variáveis Dependentes Secundárias

Sintomas depressivos e ansiosos, a sobrecarga do cuidador e a qualidade de vida do doente. Esses questionários foram aplicados na fase inicial (fase 1), 6 meses (fase 2) e 12 meses (fase 3) após o trauma.

4.3.3. Variáveis confundidoras

A gravidade do trauma (avaliado pela Escala de Coma de Glasgow -ECG avaliado na chegada do doente ao pronto socorro), a idade do doente no momento do trauma, o nível de escolaridade e quociente intelectual estimado.

4.3.4. Variável Independente

O tempo após a lesão foi considerada a variável independente

4.4. Instrumentos

Todos os instrumentos foram aplicados pela neuropsicóloga responsável pelo estudo ou por um estagiário treinado e supervisionado semanalmente.

4.4.1. Questionários

a) Questionário de Qualidade de Vida SF-36 (167) adaptado para o português por (172), (Anexo C). O SF-36 é um questionário multidimensional formado por 36 itens englobados em oito índices ou componentes: capacidade funcional (dez itens), aspectos físicos (quatro itens), dor (dois itens), estado geral de saúde (cinco itens), vitalidade (quatro itens), aspectos sociais (dois itens), aspectos emocionais (três itens), saúde mental (cinco itens) e mais uma questão de avaliação comparativa

entre as condições de saúde atual e as de um ano atrás. O questionário avalia tanto os aspectos negativos da saúde (doença ou enfermidade), como os positivos (bem-estar ou qualidade de vida (QV). A pontuação final varia de 0 a 100 em cada componente da escala.

b) Zarit Burden Interview (ZBI) ou escala de sobrecarga do cuidador (173) adaptação brasileira (174), (Anexo D). Consiste em uma lista de 22 afirmativas referentes à saúde, vida pessoal e social, situação financeira, emocional e bem-estar, relações interpessoais do cuidador de pessoas com transtornos mentais. Esse instrumento oferece um indicativo da sobrecarga do cuidador e é respondido pelo responsável pelo doente. A pontuação final varia de 0 a 88.

c) Inventário de Depressão de Beck (BDI), (175), traduzido e validado para a população brasileira por (176), (Anexo E), consiste em um questionário de auto-relato com 21 itens de múltipla escolha. O BDI indica a gravidade dos sintomas depressivos do doente nas últimas 2 semanas. A pontuação da escala varia de 0 a 63, sendo pontuação de 0 a 11 sintomas depressivos mínimos, de 12 a 19 sintomas depressivos leves, de 20 a 35 sintomas depressivos moderados e acima de 35 sintomas depressivos graves. O questionário foi elaborado para avaliar doentes acima de 13 anos de idade e é composto de diversos itens relacionados aos sintomas depressivos como desesperança, irritabilidade, culpa, sentimentos de estar sendo punido, além de sintomas físicos como fadiga, perda de peso e diminuição da libido.

d) Inventário de Ansiedade Estado-Traço (IDATE-estado) (176, 177), validação brasileira (Anexo F), o IDATE é uma escala de auto-relato contendo 20 afirmações onde os sujeitos indicam como se sentem naquele determinado momento. Ansiedade-Estado, que se refere ao estado emocional transitório, caracterizado por sentimentos subjetivos de tensão que podem variar de intensidade de acordo com o contexto.

4.4.2. Bateria de avaliação neuropsicológica

a) Trail Making Test (Partes A e B) (Anexo G) Envolve triagem visual e atenção concentrada e alternada, flexibilidade mental e velocidade motora (26). Na forma A (TMT A) o doente deve traçar uma linha continua conectando círculos numerados em sequência crescente. Na forma B (TMT B) o doente deve traçar uma linha continua conectando alternadamente círculos com números e círculos com letra em uma sequência crescente e ordenada.

b) Stroop Test Versão Victoria (VST – *Victoria Stroop Test*), (Anexo H). Envolve atenção seletiva e controle inibitório. O teste é constituído por 3 cartões. O primeiro cartão (leitura de cores) é composto por 24 retângulos pintados de marrom, rosa, azul ou verde; o segundo cartão (leitura de palavras coloridas) é composto por 24 palavras (CADA, NUNCA, HOJE, TUDO, repetidas seis vezes cada) pintadas de marrom, rosa, azul ou verde; e no terceiro cartão (interferência de cores), também composto por 24 palavras (MARROM, ROSA, AZUL VERDE, repetidas seis vezes cada) pintadas com cores não correspondentes. Em cada cartão, o sujeito é solicitado a dizer o nome das cores (tinta) o mais rapidamente que conseguir. A pontuação é feita pelo tempo realizado em cada cartão (26).

c) Fluência Verbal (FV) Fonológica FAS (Anexo I) – o teste envolve monitorização e controle do funcionamento executivo. É solicitado ao doente que fale o maior número que puder, em um minuto, palavras que se iniciam com as letras F, em seguida com a letra A e depois S. Não é permitido palavras como nomes próprios, nomes de cidade, país, nem conjugação de verbos. A pontuação é dada somando-se o número de palavras ditas corretamente. Fluência Verbal (FV) Semântica ou Categoria Animais - é solicitado ao doente que fale o maior número animais em um minuto. A pontuação do FV fonológica (FAS) e da FV Animais é feita por meio da contagem de palavras corretas faladas pelo participante no período proposto por cada teste (26).

d) Hopkins Verbal Learning Test (HVLT), (178), (Anexo J) – consiste num teste de memória episódica verbal de evocação imediata, tardia e um posterior reconhecimento. O teste é composto de uma lista contendo 12 palavras. Após a

leitura da lista pelo examinador, é solicitado ao doente que repita o maior número possível de palavras, em qualquer ordem. O mesmo procedimento é repetido mais duas vezes e após 25 minutos é solicitada a evocação tardia e em seguida solicita-se o reconhecimento das palavras previamente aprendidas.

c) Dígitos ordem direta (Dig OD) (Anexo K) – subteste da Escala Wechsler de Memória (WAIS-III), (179): avalia o sistema fonológico da memória operacional (na ordem direta). Sequências crescentes de dígitos são apresentadas oralmente na velocidade de um dígito por segundo. Ao final de cada sequência, o sujeito deve repeti-las na ordem direta. No teste Dígitos ordem inversa (Dig OI), o participante também é solicitado a dizer uma sequência crescente de dígitos, porém na ordem inversa àquela dita pelo examinador. O critério de interrupção dos testes consiste na ocorrência de erros em duas sequências de mesmo número de dígitos. A pontuação consiste na quantidade de sequências repetidas corretamente.

d) Figura Complexa de Rey (FCR) (180, 181), (Anexo L) - avalia a capacidade de planejamento e organização visuoespacial na forma de Cópia da FCR e a memória episódica visuoespacial quando solicitada a reprodução espontânea da FCR em folha de papel branca. O teste consiste em figura complexa com diferentes formas geométricas que é mostrada ao doente e pedido que a copie olhando o figura original (forma cópia). Após período de 3 minutos, na qual o doente realiza uma atividade distratora, solicita-se que ele refaça o desenho da FCR com o maior número de detalhes que conseguir, por meio da evocação espontânea. A pontuação do teste é feita levando-se em conta a presença do traçado dos elementos 1 ao 18 e a pontuação total varia de 0 até 2 pontos por elemento com pontuação que varia de 0 até 36, (pontuação padrão pode ser observada na Figura 1).

Figura 1. Pontuação padrão da Figura Complexa de Rey dos elementos 1 ao 18

A pontuação pelo sistema Savage varia de 0 a 6 e leva em consideração a elaboração do traçado do quadro externo (0 – traço faltante, 1- traçado fragmentado ou torto, 2- traçado perfeito). A Figura 2 exemplifica a pontuação pelo sistema Savage (182).

Organizational Elements	Savage et al., 1999 Points
	_____ (0-2)
	_____ (0-1)
	_____ (0-1)
	_____ (0-1)
	_____ (0-1)
	_____ (0-1)

Figura 2. Pontuação da Figura Complexa de Rey por meio do sistema Savage.

e) Vocabulário e Raciocínio Matricial (179) – são subtestes da bateria WAIS-III. A combinação dos pontos dos subtestes Vocabulário e Raciocínio Matricial são convertidos em QI estimado (183, 184). O subteste Vocabulário se constitui de 33 palavras apresentadas oralmente, as quais o sujeito deve definir ou explicar o significado. O teste pode ser interrompido caso o doente defina erroneamente seis palavras consecutivas. O subteste Raciocínio Matricial é composto por uma sequência lógica de figuras apresentadas de forma incompleta para que o doente escolha uma das alternativas, entre seis outras, que complete a sequência lógica. A dificuldade da tarefa aumenta progressivamente conforme o doente progride no teste. O teste pode ser interrompido caso o doente defina erroneamente oito respostas incorretas consecutivas.

f) Grooved Pegboard test - avalia a velocidade da destreza motora a partir da colocação de pinos em um tabuleiro. O teste é realizado tanto com a mão dominante (Grooved forma A) quanto com a mão dominante (Grooved forma B) (26). A figura 3 mostra o doente executando a tarefa *Grooved Pegboard*.

Figura 3. Grooved Pegboard test

Fonte: A Compendium of Neuropsychological tests (26)

4.5. Procedimento

A metodologia adotada no presente estudo foi a mesma proposta por outros pesquisadores cujo objetivo foi a avaliação neuropsicológica em doentes com lesão a partir do sexto mês do trauma (123, 185). O período de acompanhamento seguiu conforme método aplicado por demais autores (186-190).

Os doentes foram convidados a participar do estudo no seu primeiro retorno ambulatorial com a equipe médica do Departamento de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP. A equipe médica realizou o primeiro momento da triagem, analisando os achados de Tomografia Computadorizada (TC) para a inclusão do doente que receberam diagnóstico de LAD. Em seguida o doente foi encaminhado para a psicologia na qual foi feita triagem para verificar a possibilidade de inclusão no estudo. A figura 4 representa o fluxograma de atendimento e seguimento dos doentes.

Com a aceitação em participar e após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aceito pelo comitê de Ética e Pesquisa do HC-FMUSP, os doentes foram avaliados em três momentos:

1) Fase 1 ou fase inicial – até três meses após a lesão. O doente foi solicitado a preencher os questionários de depressão BDI, ansiedade IDATE, qualidade de vida SF-36. A escala de sobrecarga do cuidador ZBI foi preenchida pelo acompanhante.

2) Fase 2 - seis meses após a lesão. Foram preenchidos os mesmos questionários da fase inicial e feita a avaliação neuropsicológica composta por sessão única de aproximadamente uma hora e meia de duração.

3) Fase 3 - um ano após a lesão. Foi adotado o mesmo procedimento da fase 2.

4.5.1. Avaliação dos aspectos cognitivos nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses após o trauma)

As avaliações neuropsicológicas completas, incluindo a bateria de avaliação dos aspectos cognitivos, foram realizadas na fase 2 do estudo (6 meses) e na fase 3 (12 meses após o trauma).

As medidas de comparação dos testes foram feitas por meio das pontuações brutas, podendo ser:

1) tempo (expressas em segundos) – nos testes que avaliaram os processos atencionais (*Trail Making Test* formas A e B, *Stroop test* cartões A, B e C) e a coordenação motora fina (*Grooved Pegboard* formas A e B);

2) pontos brutos – nos testes de memória (*Hopkins Verbal Learn Test* HVLT evocação imediata, tardia e reconhecimento, Figura de Rey evocação e Dígitos ordem direta e inversa), teste que avalia as funções executivas: teste de Fluência Verbal (FAS e Animais) e Figura de Rey (cópia).

Para melhor compreensão dos resultados dos testes, separou-se as análises por funções cognitivas. A figura 4 representa o fluxograma do estudo.

Figura 4. Fluxograma do estudo

4.6. Cálculo da amostra

Quarenta doentes entre 18 e 55 anos, de ambos os sexos, que apresentarem os critérios de inclusão foram estudados.

Cálculo da Amostra: Baseado no estudo de (190, 191) que analisaram os aspectos cognitivos de doentes com TCE durante 1 ano, foi calculado uma amostra de 39 doentes para participar deste estudo, levando-se em consideração as médias no teste de fluência verbal e os desvio-padrão. Para análise manteve-se o poder de 80%, valor de alfa de 0,05, amostra pareada (medidas repetidas) e curva bicaudal.

4.7. Análise estatística

As variáveis foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo médias, desvio-padrão, mediana e intervalo interquartil, ou frequência absoluta e porcentagem.

O teste utilizado para verificar normalidade dos resultados dos inventários, escalas e testes cognitivos foi Shapiro-Wilk. Com a confirmação da normalidade dos dados cognitivos e de escalas, foi utilizado o teste t-Student para verificar se havia diferença de médias em dois momentos distintos. Em caso de dados não normais (ou não paramétricos), utilizou-se o teste de Wilcoxon. Para as medidas que foram avaliadas nos três momentos, depois de confirmada normalidade dos dados, utilizou-se o teste ANOVA com correção de Bonferroni.

Foram realizados testes de correlação de Spearman (para dados não normais) ou Pearson (para dados normais) dos questionários de sintomas depressivos e ansiosos com a sobrecarga do cuidador; dos processos atencionais e

dos testes de memória; e correlação entre os resultados dos questionários com os aspectos da qualidade de vida.

Utilizou-se o modelo de regressão de Poisson ou Gama, no qual a pontuação das variáveis de memória, atenção, fluência, coordenação motora, depressão e ansiedade são consideradas variáveis dependentes ou respostas.

Os dados omissos dos questionários foram abordados por meio do método de imputação múltipla por regressão linear, levando-se em consideração as variáveis: idade do doente, gravidade do trauma e anos de escolaridade. O uso de imputações múltiplas é aconselhado em estudos longitudinais (192). Foi utilizado o método de imputação para as variáveis: Inventário Beck de Depressão (BDI), Inventário de Ansiedade Estado-Traço (IDATE) e *Zarit Burden Interview* (ZBI) em relação aos três momentos. O valor de p foi correspondente ao teste de Friedman para a comparação nos três momentos.

Todos os testes foram bicaudais e o nível de significância adotado foi de 0,05. As análises foram realizadas com auxílio do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 13.0 para *Windows* (Chicago, IL, Estados Unidos).

4.8. Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPESQ-HCFMUSP número 0097/11), (Anexo A).

O sigilo foi mantido em durante todos os períodos do estudo. Todos os doentes tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e deram seu consentimento por escrito (termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE), (Anexo B)

Caso o participante desistisse da pesquisa ele estava ciente de que isso não acarretaria em prejuízos aos atendimentos que ele pudesse ter na instituição. O estudo apresentou risco mínimo ao doente e seu acompanhante.

O estudo foi conduzido de acordo com 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).

O uso de ferramentas e questionários foi realizado conforme os princípios éticos estabelecidos nas declarações acima citadas e nas normas de ética do Ministério da Saúde (C.N.S. Resolução no. 196 10/10/96).

5. Resultados

5.1. Casuística

O trabalho contou com a participação de 40 doentes, com características de recrutamento apresentadas na Figura 5. Os dados demográficos estão representados na Tabela 5.

Tabela 5 – Caracterização da população estudada em seguimento até o término do estudo

Variáveis	LAD (n=40)		
	Média	(DP)	Variação
Idade (anos)	28.7	9.28	18 - 53
Escolaridade (anos)	9,4	2,76	5 - 16
Gênero (masculino %)	87.5		
Gravidade do trauma (grave %)	60		
Mecanismo de Trauma (%)			
Acidente moto ciclístico	55		
Acidente automobilístico	25		
Atropelamento	15		
Outros (queda e agressão)	5		
QI Estimado	86.20	8.6	70 - 107
Período após lesão na fase 1 (dias)	47	44	10 - 118
Período após lesão na fase 2 (meses)	6,26	1,4	4,7 – 9,1
Período após lesão na fase 3 (meses)	13,45	2,78	11,7 – 17,2

LAD – Lesão Axonal Difusa

QI – Quociente de Inteligência

A figura 5 mostra o fluxograma dos doentes atendidos no ambulatório ao longo do estudo em cada fase de avaliação, enquanto que a tabela ao lado mostra os critérios utilizados na discriminação dos doentes excluídos.

Figura 5 – Fluxograma do recrutamento dos doentes

5.2. Avaliação dos processos cognitivos

As avaliações dos processos cognitivos foram realizadas na fase 2 (6 meses) e na fase 3 (12 meses após a lesão).

5.2.1 Resultados dos testes que avaliam os processos atencionais

Os testes selecionados para avaliar os processos atencionais foram: *Trail Making Test* formas A e B e o teste de cores *Stroop* cartões A, B e C. A Tabela 6 apresenta os resultados dos testes.

Tabela 6. Comparação das médias do tempo de execução dos testes que avaliam os processos atencionais.

Testes Atencionais	Média (DP)	Valor de p***
TMT A2	51,9 (27,97)	0,001**
TMT A3	40,28 (19,13)	
TMT B2	128,75 (77,23)	0,01*
TMT B3	97,63 (38,33)	
Stroop A2	19,55 (9,37)	0,044*
Stroop A3	17,48 (6,16)	
Stroop B2	22,26 (7,04)	0,003**
Stroop B3	19,13 (4,98)	
Stroop C2	32,49 (10,24)	0,001**
Stroop C3	27,82 (7,06)	

TMT A2 – Trail Making Test forma A na fase 2 (6 meses após o trauma)

TMT A3 – Trail Making Test forma A na fase 3 (12 meses após o trauma)

TMT B2 - Trail Making Test forma B na fase 2 (6 meses após o trauma)

TMT B3 - Trail Making Test forma B na fase 3 (12 meses após o trauma)

Stroop A2 – Stroop Test cartão A na fase 2 (6 meses após o trauma)

Stroop A3 – Stroop Test cartão A na fase 3 (12 meses após o trauma)

Stroop B2 – Stroop Test cartão B na fase 2 (6 meses após o trauma)

Stroop B3 – Stroop Test cartão B na fase 3 (12 meses após o trauma)

Stroop C2 – Stroop Test cartão C na fase 2 (6 meses após o trauma)

Stroop C3 – Stroop Test cartão C na fase 3 (12 meses após o trauma)

* valor de p < 0,05

** valor de p < 0,005

***Comparação das médias por meio do teste t pareado

A análise constatou melhora significativa no desempenho dos testes atencionais da primeira avaliação (fase 2) com a segunda (fase 3). As pontuações são expressas por meio do tempo de execução medido em segundos. Dessa forma, o declínio do tempo indica melhora do desempenho nesses testes. Os Gráficos 1 e 2 representam a mediana nos tempos de desempenho nos testes TMT A e B e *Stroop* A, B e C nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses após o trauma).

Gráfico 1. Representação dos resultados do *Trail Making Test* forma A (TMT A) e da forma B na fase 2 (TMT A2 e TMT B2) e na fase 3 (TMT A3 e TMT B3)

Gráfico 2. Representação dos resultados do *Stroop Test* cartões A (*Stroop A*), B (*Stroop B*) e C (*Stroop C*) na fase 2 (*Stroop A2*, *B2* e *C2*) e na fase 3 (*Stroop A3*, *B3* e *C3*)

5.2.2 Resultados dos testes que avaliam os domínios da memória episódica

Os testes selecionados para avaliar a memória episódica verbal foi o *Hopkins Verbal Learn Test* (HVLТ), o teste da reprodução da Figura Complexa de Rey (FCR) para avaliar a memória episódica visuoespacial. A Tabela 7 apresenta os resultados do teste t pareado dos resultados das pontuações brutas nos testes: HVLТ evocação imediata (HVLТ RI) e tardia (HVLТ tard) e o reconhecimento (HVLТ rec), do teste dos Dígitos Ordem Direta (Dig OD) e Inversa (Dig OI) e da Figura Complexa de Rey (FCR mem) nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses após o trauma).

Tabela 7. Resultados dos testes de memória nas diferentes nas fases 2 e 3

Teste*	Média	(DP)	Valor de p**
HVLТ RI2	18,4	4,673	0,001***
HVLТ RI3	20,95	4,867	
HVLТ tard2	5,362	113,118	0,056****
HVLТ tard3	9,833	163,418	
HVLТ rec2	9,85	1,829	0,114
HVLТ rec3	10,28	1,555	
FCR men2	14,488	80,092	0,013***
FCR men3	16,603	70,591	

*HVLТ RI2 – Hopkins Verbal Learn Test recordação imediata fase 2 (6 meses)

HVLТ RI3 – Hopkins Verbal Learn Test recordação imediata fase 3 (12 meses)

HVLТ tard2 – Hopkins Verval Learn Test evocação tardia fase 2 (6 meses)

HVLТ tard3 – Hopkins Verval Learn Test evocação tardia fase 3 (12 meses)

HVLТ rec2 – Hopkins Verbal Learn Test reconhecimento fase 2 (6 meses)

HVLТ rec3 – Hopkins Verbal Learn Test reconhecimento fase 3 (12 meses)

FCR mem2– Figura complexa de Rey evocação de memória fase 2 (6 meses)

FCR mem3– Figura complexa de Rey evocação de memória fase 3 (12 meses)

** Comparação das médias por meio do teste t pareado

***valor de p <0,05

**** tendência à significância

A análise de comparação entre as médias mostrou que houve melhora significativa em testes que avaliaram a memória episódica. No teste HVLТ evocação imediata (HVLТ RI) referente à quantidade de palavras armazenadas quando se comparou a primeira (fase 2) e a segunda (fase 3) avaliação (p=0,001). Após

intervalo de 25 minutos, foi solicitada a evocação tardia das palavras previamente aprendidas (HVLT tard) e constatou-se uma tendência à melhora do desempenho ($p=0,056$). O mesmo teste possibilita um reconhecimento das palavras previamente aprendidas entre outras distratoras por meio do teste de reconhecimento (HVLT rec). Nessa medida, constatou-se que não houve diferença significativa ao longo do tempo ($p=0,114$). O gráfico boxplot 3 representa a pontuação mediana e os quartis (25 – 75) dos doentes no teste HVLT.

Gráfico 3. Representação dos resultados dos testes de memória episódica verbal *Hopkins Verbal Learn Test* de recordação imediata (HVLT RI), tardia (HVLT tard) e reconhecimento (HVLT rec) nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses).

O teste Figura Complexa de Rey (FCR) avalia a memória episódica visuoespacial quando é feita a solicitação de reprodução espontânea da figura previamente desenhada. Verificou-se melhora do desempenho dos doentes ao longo

do tempo ($p=0,013$). O Gráfico 4 representa dos resultados da evocação da FCR na fase 2 (FCR mem 2) e na fase 3 (FCR mem 3).

Gráfico 4. Representação dos resultados do teste Figura Complexa de Rey medida de memória episódica visuoespacial (FCR mem) nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses)

5.2.3. Resultados dos testes que avaliam os domínios do funcionamento executivo

Avaliou-se o funcionamento executivo por meio dos testes de fluência verbal fonêmica (FAS) e semântica (Animais), teste span de dígitos (ordem direta – OD; e ordem inversa - OI) e da habilidade de cópia da Figura Complexa de Rey (FCR). Os resultados dos testes estão expressos na Tabela 8.

Tabela 8. Resultados dos testes que avaliam o funcionamento executivo comparando a fase 2 (6 meses) e 3 (12 meses)

Variáveis*	Média	(DP)	Valor de p**
FV F2	9,74	3,252	
FV F3	10,39	3,643	0,098***
FV A2	7,63	3,044	
FV A3	8,58	3,621	0,085***
FV S2	7,92	3,216	
FV S3	7,82	3,392	0,808
FV total2	25,29	8,321	
FV total3	26,21	9,765	0,356
FV Animais2	14,75	4,024	
FV Animais3	15	3,313	0,594
FCR copia2	31,974	47,253	
FCR copia3	32,333	51,265	0,574
Dig OD2	6,38	1,711	
Dig OD3	6,77	1,769	0,145
Dig OI2	3,93	1,347	
Dig OI3	4,1	1,429	0,377

*FV F2 e FV F3– Teste de fluência verbal com a letras F na fase 2 e fase 3 (12 meses)

FV A2 e A3 - Teste de fluência verbal com a letras A na fase 2 e fase 3 (12 meses)

FV S2 e S3 - Teste de fluência verbal com a letras S na fase 2 e fase 3 (12 meses)

FV Animais2 – teste de fluência verbal semântico categoria Animais na fase 2 (6 meses)

FV Animais3 – teste de fluência verbal semântico categoria Animais na fase 3 (12 meses)

FCR cópia – teste que avalia a cópia da Figura Complexa de Rey

Dig OD2 – Dígitos ordem direta na fase 2 (6 meses)

Dig OD3 – Dígitos ordem direta na fase 3 (12 meses)

Dig OI2 – Dígitos ordem inversa na fase 2 (6 meses)

Dig OI3 – Dígitos ordem inversa na fase 3 (12 meses)

** Comparação das médias por meio do teste t pareado

*** Tendência à significância estatística

A análise da fluência verbal (FV) mostrou tendência estatística no teste FV fonêmica para as letras F ($p=0,098$) e A ($p=0,085$). Para a letra S ($p=0,808$) e somando-se todas as letras (FV total), não houve diferença significativa ($p=0,356$) da primeira para a segunda avaliação. No teste de fluência verbal semântica categoria animais, também não se observou melhora significativa ao longo do tempo ($p=0,594$).

Os resultados dos testes de FV letras F, A e S estão representados no Gráfico 5. Os resultados do teste FV total estão representados no Gráfico 6 e o teste de FV semântica categoria animais no Gráfico 7.

Gráfico 5. Representação dos resultados do teste de Fluência Verbal (FV) fonêmica com as letras F (FV F), letra A (FV A) e S (FV S), nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses)

Gráfico 6. Representação dos resultados do teste de Fluência Verbal (FV) fonêmica somando todas as letras (FV total), nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses)

Gráfico 7. Representação dos resultados do teste de Fluência Verbal semântica categoria Animais, nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses)

A cópia da Figura Complexa de Rey (FCR cópia) constitui uma medida de planejamento e visuopercepção para a realização da cópia. Constatou-se que também não houve melhora ao longo do tempo ($p=0,574$). Resultados apresentados no Gráfico 8, considerando as fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses do trauma).

Gráfico 8. Representação dos resultados do teste de cópia da Figura Complexa de Rey (FCR cópia), nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses)

Outra medida de análise da FCR consiste na análise do traçado, organização e planejamento estrutural das partes por meio da pontuação Savage.

Como não se observou normalidade dos dados (realizado por meio do teste de Shapiro-Wilk), utilizou-se o teste Wilcoxon para dados pareados. Na Tabela 9, apresentamos os resultados dos testes.

Tabela 9. Resultados da pontuação pelo sistema Savage da FCR cópia e memória na fase 2 (6 meses) e 3 (12 meses)

Variáveis*	Média	(DP)	Valor de p**
Savage cópia2	4,47	1,48	
Savage cópia3	4,74	1,186	0,16
Savage mem2	3,45	1,913	
Savage mem3	4,05	1,859	0,078***

* Pontuação da Figura Complexa de Rey feita por meio da análise estrutural pelo sistema Savage

** Teste Wilcoxon

*** Tendência à significância estatística

Os resultados não mostraram diferença na pontuação do sistema Savage na cópia ou reprodução de memória da FCR. A pontuação feita por meio da correção Savage oferece um indicativo de planejamento e construção estrutural da figura. Na Tabela 10 apresenta a correlação entre a pontuação Savage e a pontuação geral da FCR, tanto na cópia e quanto na evocação da FCR.

Tabela 10. Resultados das correlações do sistema de pontuação Savage da FCR com a cópia e a evocação desta figura nas fases 2 e 3

Variável*	r**	Valor de p
Savage cópia2 x FCR cópia2	0,034	0,84
Savage cópia3 x FCR cópia3	0,38	0,02***
Savage cópia2 x FCR mem2	0,212	0,204
Savage cópia3 x FCR mem3	0,622	0,000***
Savage mem2 x FCR mem2	0,452	0,004***
Savage mem3 x FCR mem3	0,692	0,000***

* Savage – correção da Figura Complexa de Rey feita por meio da pontuação Savage

Savage cópia – consiste na pontuação feita na cópia da Figura Complexa de Rey na fase 2 (6 meses) e 3 (12 meses)

Savage mem – consiste na pontuação feita na evocação por memória da Figura complexa de Rey na fase 2 (6 meses) e 3 (12 meses)

FCR cópia – cópia da Figura complexa de Rey na fase 2 (6 meses) e 3 (12 meses)

FCR mem – Figura complexa de Rey evocação de memória fase 2 (6 meses) e 3 (12 meses)

**Correlação de Pearson

***valor de p <0,05

No teste dos dígitos, que avalia memória de curto prazo e span atencional na ordem direta e memória operacional na versão da ordem inversa, verificou-se que não houve melhora significativa ao longo do tempo ($p=0,145$ e $p=0,337$ respectivamente). Os resultados dos testes Dígitos ordem direta (DIG OD) e ordem inversa (DIG OI) estão representados no Gráfico 9.

Gráfico 9. Representação dos resultados teste de Dígitos ordem Direta (DIG OD) e ordem Inversa (DIG OI) nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses).

5.2.4. Resultado do teste que avalia a coordenação motora fina

A coordenação motora fina dos doentes foi avaliada por meio do teste *Grooved Pegboard*. Considerou-se o tempo de execução da tarefa, em segundos, com a mão dominante (independentemente se o doente for destro ou canhoto) - *Grooved A* e a mão não dominante - *Grooved B*, nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses após o trauma). A Tabela 11 mostra os resultados medidos pelo tempo de execução (em segundos) do teste de coordenação motora fina.

Tabela 11. Tempo de execução do teste *Grooved Pegboard* nas fases 2 e 3

Variáveis	Média	(DP)	Valor de p*
Grooved A 2	95,63	35,157	0,212
Grooved A 3	91,68	33,646	
Grooved B 2	116,29	58,644	0,238
Grooved B 3	108,71	58,509	

Grooved A 2 – Grooved Pegboard forma A (mão dominante) fase 2 (6 meses trauma)
 Grooved A 3 – Grooved Pegboard forma A (mão dominante) fase 3 (12 meses trauma)
 Grooved B 2 – Grooved Pegboard forma B (mão não-dominante) fase 2 (6 meses trauma)
 Grooved B 3 – Grooved Pegboard forma B (mão não-dominante) fase 3 (12 meses trauma)

* Comparação das médias por meio do teste t pareado

Pela Tabela 11, se aceita a hipótese de igualdade no desempenho da coordenação motora fina tanto mão dominante (*Grooved A*) quanto mão não dominante (*Grooved B*) nos momentos (6 e 12 meses). O gráfico bloxplot 10 representa o desempenho dos doentes no teste *Grooved* formas A e B.

Gráfico 10. Representação do tempo de execução do *Grooved Pegboard* mão dominante (*Grooved A*) e mão não dominante (*Grooved B*) nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses).

5.3. Descrição dos percentis e a classificação dos resultados dos testes cognitivos

Os resultados dos testes foram convertidos em percentis por meio da tabela de conversão para dados normativos de cada teste (Tabela 12). Os dados normativos foram extraídos dos manuais originais de cada teste e a conversão da classificação seguiu o padrão estabelecido por (26). Para maiores detalhes ver Anexo M.

Tabela 12. Descrição dos resultados dos testes cognitivos nas fases 2 e 3

Teste	Fase 2 (6 meses)		Fase 2 (12 meses)	
	média (DP)*	classificação	média (DP)*	classificação
HVLT RI	5,9 (14,4)	Limítrofe	11,8 (17,7)	Média-inferior
HVLT tard	5,4 (11,4)	Limítrofe	9,2 (16,6)	Limítrofe
HVLT rec	29,8 (27,2)	Média	37,9 (28,9)	Média
FCR copia	22,2 (23,5)	Média-inferior	52,7 (29,5)	Média
FCR mem	11,3 (5,2)	Média-inferior	16,8 (6,3)	Média-inferior
TMT A	19,8 (25,7)	Média-inferior	31,1 (27,1)	Média
TMT B	13,4 (24,2)	Média-inferior	14,8 (19,6)	Média-inferior
Stroop A	5,2 (10,0)	Limítrofe	8,2 (13,5)	Limítrofe
Stroop B	3,8 (8,8)	Limítrofe	8,9 (12,7)	Limítrofe
Stroop C	16,5 (21,8)	Média-inferior	22,1 (25,6)	Média-inferior
Fluência Verbal F	7,1 (4,1)	Limítrofe	10,9 (4,4)	Média-inferior
Fluência Verbal A	7,7 (2,9)	Limítrofe	8,8 (3,8)	Limítrofe
Fluência Verbal S	8,0 (3,6)	Limítrofe	8,25 (4,0)	Limítrofe
Fluência Semântica	26,7 (22,1)	Média	25,0 (22,3)	Média
Grooved A	18,14 (26,4)	Média-inferior	15,1 (18,3)	Média-inferior
Grooved B	13,8 (20,4)	Média-inferior	14,4 (22,6)	Média-inferior

* média dos percentis

HVLT RI – *Hopkins Verbal Learn test* recordação imediata

HVLT tard - *Hopkins Verbal Learn test* recordação tardia

FCR copia – Figura Complexa de Rey cópia

FCR mem – Figura Complexa de Rey evocação de Memória

Stroop A, B, C – Teste *Stroop* versão Victória (formas A, B e C)

TMT A e B – *Trail Making Test* (formas A e B)

5.4. Resultado da avaliação dos sintomas depressivos, ansiosos, qualidade de vida e sobrecarga do cuidador nas fases: fase 1 (inicial), fase 2 (6 meses) e fase 3 (12 meses após o trauma)

Na primeira fase do estudo, 26 doentes preencheram o inventário para sintomas depressivos BDI e o IDATE para avaliação dos sintomas ansiosos, na fase 2 (6 meses) foram avaliados 39 doentes e na fase 3 (12 meses do trauma) foram 38 doentes.

A Tabela 13 apresenta a classificação e a distribuição da intensidade dos sintomas depressivos nas fases 1(fase inicial), fase 2 (6 meses) e fase 3 (12 meses após o trauma).

Tabela 13. Descrição da frequência e do percentual de sintomas depressivos na amostra nas fases 1, 2 e 3

Classificação BDI (intensidade dos sintomas)	Fase 1		Fase 2		Fase 3	
	Frequência (n)	Percentual (%)	Frequência (n)	Percentual (%)	Frequência (n)	Percentual (%)
Mínimos	15	57,7	27	69,2	29	76,3
Leves	7	26,9	7	17,9	5	13,2
Moderados	4	15,4	5	12,8	3	7,9
Graves	0	0	0	0	1	2,6
Dados faltantes	14		1		2	

Nas Tabelas 14, 15 e 16 são apresentadas as medidas das variáveis BDI, IDATE e ZBI em relação aos três momentos, tanto para os dados originais como para os dados imputados. Em nenhum caso há evidências de diferenças entre os momentos.

Tabela 14. Resultados dos dados originais e após imputação no BDI nas fases 1, 2 e 3

	Variável	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana	valor de p*
Original	BDI fase1	26	10,50	6,36	0,00	21,00	11,00	0,436
	BDI fase2	39	6,31	4,00	0,00	13,00	5,00	
	BDI fase3	38	6,88	6,29	0,00	24,00	5,00	
Imputação	BDI fase1	40	11,50	7,05	0,00	32,00	11,00	0,069
	BDI fase2	40	7,78	5,52	0,00	24,00	7,00	
	BDI fase3	40	8,13	6,98	0,00	36,00	7,50	

*Teste de Friedman

BDI – Inventário de Depressão de Beck

Tabela 15. Resultados dos dados originais e após imputação no IDATE nas fases 1, 2 e 3

	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana	valor p*
Original	IDATE fase 1	27	41,06	7,72	27,00	53,00	40,50	0,093
	IDATE fase 2	38	37,13	5,56	23,00	44,00	37,50	
	IDATE fase 3	39	36,94	8,62	24,00	52,00	40,00	
Imputação	IDATE fase 1	40	40,60	5,96	27,00	53,00	41,00	0,058
	IDATE fase 2	40	38,93	6,52	23,00	59,00	39,00	
	IDATE fase 3	40	38,73	7,78	23,00	53,00	40,50	

*Teste de Friedman

IDATE - Inventário de Ansiedade Estado-Traço

Tabela 16. Resultados dos dados originais e após imputação no ZBI nas fases 1, 2 e 3

	Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana	valor p*
Original	ZBI fase 1	36	18,00	11,31	3,00	35,00	20,00	0,538
	ZBI fase 2	25	19,33	14,56	8,00	47,00	14,50	
	ZBI fase 3	21	17,50	7,92	8,00	28,00	17,50	
Imputação	ZBI fase 1	40	19,30	10,56	2,00	53,00	17,00	0,115
	ZBI fase 2	40	18,73	11,20	1,00	47,00	15,50	
	ZBI fase 3	40	20,60	8,76	1,00	38,00	20,00	

*Teste de Friedman

ZBI – Zarit Burden Interview

Os Gráficos 11, 12 e 13 apresentam a distribuição dos resultados das escalas BDI para avaliação dos sintomas depressivos (Gráfico 11), da escala IDATE para sintomas ansiosos (Gráfico 12) e da sobrecarga do cuidador por meio da escala ZBI (Gráfico 13).

Gráfico 11. Representação dos resultados do Inventário de Sintomas Depressivos de Beck na fase 1 (inicial - Beck), Fase 2 (6 meses – Beck2) e Fase 3 (12 meses do trauma – Beck3)

Gráfico 12. Representação dos resultados da escala IDATE Estado na fase 1 (inicial - IDATE), fase 2 (aos 6 meses – IDATE2) e fase 3 (12 meses do trauma – IDATE3)

Gráfico 13. Representação dos resultados da escala *ZBI* na fase 1 (inicial - Burd Inter), fase 2 (6 meses – BurdInter2) e fase 3 (12 meses do trauma – BurdInter3)

Por meio da análise de correlação de Pearson, constatou-se correlação fraca. O teste de hipótese de não associação revela (pelo do valor de p) que as variáveis analisadas: sintomas depressivos (BDI), sintomas ansiosos (IDATE) não se correlacionam de maneira significativa com a escala de sobrecarga do cuidador *Zarit Burden Interview*, nas 3 fases do estudo. Os resultados estão discriminados na Tabela 17.

Tabela 17. Correlação das variáveis sintomas depressivos (BDI), ansiosos (IDATE) com a sobrecarga do cuidador (ZBI).

Variáveis*	r**	Valor de p
BDI 1 x ZBI 1	0,085	0,708
BDI 2 x ZBI 2	-0,039	0,856
BDI 3 x ZBI 3	0,395	0,145
IDATE 1 x ZBI 1	-0,027	0,906
IDATE 2 x ZBI 2	-0,029	0,895
IDATE 3 x ZBI 3	0,445	0,089

BDI 1 – Inventário de sintomas depressivos Beck na fase 1 (inicial)

BDI 2 – Inventário de sintomas depressivos Beck na fase 2 (6 meses após o trauma)

BDI 3 – Inventário de sintomas depressivos Beck na fase 3 (12 meses após o trauma)

IDATE 1 – Inventário de ansiedade –estado na fase 1 (inicial)

IDATE 2 – Inventário de ansiedade –estado na fase 2 (6 meses após o trauma)

IDATE 3 – Inventário de ansiedade –estado na fase 3 (12 meses após o trauma)

ZBI 1 – escala de sobrecarga *Zarit Burden Interview* na fase 1 (inicial),

ZBI 2 – escala de sobrecarga *Zarit Burden Interview* na fase 2 (6 meses após o trauma),

ZBI 3 – escala de sobrecarga *Zarit Burden Interview* na fase 3 (12 meses após o trauma)

** r =Correlação de Pearson

Apesar da não significância ao longo do tempo, constatou-se que o domínio Aspectos Físicos foi considerado pelos doentes como a pior condição de auto-percepção, com ligeira melhora ao longo do tempo, porém sem significância estatística.

Houve diferenças significativas ao longo do tempo em alguns dos domínios avaliados pela escala SF-36. As comparações e os resultados estão expressos na Tabela 18 e o Gráfico 14 representa os resultados da escala SF-36 ao longo das 3 fases (fase 1 – até 3 meses, fase 2 – 6 meses, e fase 3 – 12 meses após o trauma).

Tabela 18. Resultado dos domínios da escala de qualidade de vida SF-36 e das comparações desses domínios nas 3 fases do estudo.

Domínios SF-36	Média	(DP)	Comparação nas 3 fases	Valor de p***
Capacidade Funcional 1	57,5	31,58	1 x 2	0,112
Capacidade Funcional 2	63,79	28,18	1 x 3	0,002*
Capacidade Funcional 3	66,5	34,61	2 x 3	0,221
Aspectos Físicos 1	28,41	37,24	1 x 2	0,405
Aspectos Físicos 2	41,38	41,87	1 x 3	0,015*
Aspectos Físicos 3	56,87	40,16	2 x 3	0,023*
Dor 1	56,81	28,58	1 x 2	0,422
Dor 2	68,86	25,3	1 x 3	0,153
Dor 3	65,91	31,74	2 x 3	0,175
Estado Geral de Saúde 1	74,54	17,19	1 x 2	0,827
Estado Geral de Saúde 2	73,62	18,25	1 x 3	0,143
Estado Geral de Saúde 3	76,42	20,61	2 x 3	0,032*
Vitalidade 1	60,23	24	1 x 2	0,697
Vitalidade 2	66,86	20	1 x 3	0,085**
Vitalidade 3	67,79	22,44	2 x 3	0,056**
Aspectos Sociais 1	61,14	28,1	1 x 2	0,058**
Aspectos Sociais 2	72,84	23,87	1 x 3	0,003*
Aspectos Sociais 3	70,73	27,19	2 x 3	0,411
Aspectos Emocionais 1	59,11	37	1 x 2	0,419
Aspectos Emocionais 2	64,37	37	1 x 3	0,149
Aspectos Emocionais 3	71,18	38,46	2 x 3	0,002*
Saúde Mental 1	70,54	23,76	1 x 2	0,123
Saúde Mental 2	68,83	18,06	1 x 3	0,386
Saúde Mental 3	69,11	19,4	2 x 3	0,053**

Fase 1 (inicial), Fase 2 (6 meses após o trauma), Fase 3 (12 meses após o trauma)

* $p < 0,05$

** tendência à significância estatística

*** Comparação das médias por meio do teste ANOVA

Gráfico 14. Representação das médias dos domínios da escala de qualidade de vida SF-36

Algumas das medidas da escala SF-36 foram escolhidas para se analisar a correlação dos fatores. Correlacionaram-se as medidas de intensidade dos sintomas depressivos (BDI) e ansiosos (IDATE) com os aspectos emocionais (AE) e de saúde mental (SM) na escala da SF-36. A correlação de Pearson é apresentada na Tabela 19. Observou-se correlação moderada entre as pontuações do BDI e Idate e AE e SM, especialmente entre as fases 1 e 3. Os resultados mostraram que quanto maior a ansiedade (IDATE), menor os AE ($p=0,0035$) na fase inicial do trauma e menor a saúde mental do doente na fase 3. Em relação aos sintomas depressivos, constatou-se correlação negativa e moderada na fase 3 nos domínios AE e SM. Quanto mais altos os sintomas depressivos, menores as pontuações de AE e SM.

Tabela 19. Correlação dos sintomas depressivos e ansiosos com os fatores aspectos emocionais e saúde mental da escala SF-36

Variáveis*	r**	Valor de p
BDI 1 X SF36 AE1	0,097	0,782
BDI 2 X SF36 AE2	-0,176	0,118
BDI 3 X SF36 AE3	-0,451	0,05***
IDATE 1 X SF36 AE1	-0,569	0,035***
IDATE 2 X SF36 AE2	-0,044	0,891
IDATE 3 X SF36 AE3	-0,003	0,934
BDI 1X SF36 SM1	-0,530	0,028***
BDI 2 X SF36 SM2	0,094	0,741
BDI 3 X SF36 SM3	-0,467	0,049***
IDATE 1 X SF36 SM1	-0,232	0,177
IDATE 2 X SF36 SM2	-0,250	0,098
IDATE 3 X SF36 SM3	-0,449	0,046***

* SF36-AE1 - Questionário de Qualidade de Vida SF-36 Aspectos Emocionais fase 1 (inicial); SF36-AE2 -Questionário de Qualidade de Vida SF-36 Aspectos Emocionais fase 2 (fase 2 – 6 meses),

SF36-AE3 - Questionário de Qualidade de Vida SF-36 Aspectos Emocionais fase 3 (fase 3 – 12 meses após o trauma),

SF36 SM1 - Questionário de Qualidade de Vida SF-36 Saúde Mental fase 1 (inicial),

SF36 SM2 - Questionário de Qualidade de Vida SF-36 Saúde Mental fase 2 (6 meses)

SF36 SM3 - Questionário de Qualidade de Vida SF-36 Saúde Mental fase 3 (12 meses após o trauma)

BDI1 – Inventário de Depressão de Beck na fase 1 (inicial)

BDI2 – Inventário de Depressão de Beck na fase 2 (6 meses após o trauma)

BDI3 – Inventário de Depressão de Beck na fase 3 (12 meses após o trauma)

IDATE 1 – Inventário de ansiedade –estado na fase 1 (inicial)

IDATE 2 – Inventário de ansiedade –estado na fase 2 (6 meses após o trauma)

IDATE 3– Inventário de ansiedade –estado na fase 3 (12 meses após o trauma)

** Coeficiente de correlação de Pearson

*** p< 0,05

5.5. Análises de regressão

Foram seleccionas as seguintes variáveis que, segundo a literatura, foram consideradas preditoras de resultados cognitivos:

- Variáveis de dados contínuos: idade, escolaridade, QI
- Variáveis de dados categóricos: gravidade do trauma (moderado/ grave), as alterações clínicas: sono, visão, olfato, irritabilidade e uso de álcool (sim/ não) e período (6 e 12 meses do trauma) nominal ou binário.

A Tabela 20 representa a distribuição dos achados clínicos na qual o doente refere a auto-percepção frente às possíveis alterações sofridas após o trauma.

Tabela 20. Distribuição dos achados clínicos

	Alteração (n)	
	sim	não
Audição	7	29
Olfato	7	29
Visão	10	30
Irritação	7	28
Ansiedade	9	27
Sono	12	23
Uso Atual de Álcool	7	29

As variáveis dependentes selecionadas para as análises de regressão foram: memória episódica (HVLT imediata e tardia, Figura Complexa de Rey cópia e evocação), processos atencionais (*Trail Making Test* formas A e B; *Stroop Color Test* cartão C), Fluência Verbal (FAS e Animais), Memória operacional (dígitos ordem direta e inversa), planejamento (cópia da Figura complexa de Rey), coordenação motora fina mão dominante (*Grooved* forma A) e sintomas depressivos (BDI) e ansiedade (IDATE).

A fim de relacionar as variáveis explicativas (independentes) com as pontuações das variáveis dependentes, em ambos os momentos (6 e 12 meses), utilizou-se o uso do modelo de regressão para dados longitudinais.

5.5.1 Regressão das medidas de memória

Com o objetivo de modelar a pontuação média do teste de memória episódica HVLT, o modelo de regressão Poisson foi ajustado para dados correlacionados variáveis respostas nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses), (Tabela 21).

Tabela 21. Estimativas dos parâmetros do modelo log-linear Poisson aplicado aos dados do HVLT evocação imediata.

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor de p*
Período (6 e 12 meses)	0,161	0,034	<0,001**
Correlação	0,710		
Intercept	2,012	0,648	<0,001

* regressão linear Poisson

** significância estatística

Os resultados estão apresentados na Tabela 21. Observou-se (sinal positivo da estimativa do período) que é esperado um aumento da pontuação média ao passar de 6 para 12 meses, com uma estimativa de aumento de 17% da pontuação do HVLT. A correlação estimada entre as respostas (6 e 12 meses) é 0,710 indicando uma correlação moderada.

Ajustou-se novamente o modelo de regressão Poisson para os dados longitudinais, em que a variável dependente considerada é o HVLT evocação tardia. Na Tabela 22, apresentam-se as estimativas dos parâmetros do modelo. Os resultados indicam que existe influência significativa do período e QI.

Tabela 22. Estimativas dos parâmetros do modelo log-linear Poisson aplicado aos resultados do HVLT evocação tardia.

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor de p *
Período (6 e 12 meses)	0,127	0,063	0,023**
QI	0,018	0,009	0,023**
Correlação	0,645		
Intercept	0.374	1,469	0,400

* regressão linear Poisson

** significância estatística

QI – Quociente Intelectual

Por meio dos resultados da Tabela 22, observa-se aumento da pontuação média quando se passa da fase 2 para a 3 (de 6 para 12 meses). Este aumento esperado é de aproximadamente 13% ($\exp(0,127)=1,13$), considerando fixo as demais variáveis. Considerando a variável QI (fixadas às outras), observa-se que a pontuação média aumenta à medida que a pontuação do QI aumenta. Vale ainda observar que para um acréscimo de uma unidade no QI, o aumento esperado da pontuação da variável da memória episódica HVLT evocação tardia é de aproximadamente 1,8%. A estimativa da correlação entre as respostas entre os dois períodos é de 0,645.

Com o objetivo de modelar a pontuação média da memória episódica visuoespacial por meio do teste de evocação da Figura Complexa de Rey, ajustou-se o modelo de regressão Gama para dados correlacionados (variáveis respostas correlacionadas, nas fases 2 (6 meses) e 3 (12 meses)). Considerou-se que a resposta segue uma distribuição Gama, pois a pontuação computada para essa variável assume valores positivos. Na Tabela 23, estão apresentadas as estimativas dos parâmetros do modelo, em que os resultados indicam influência significativa para o período (6 e 12 meses), idade e QI.

Tabela 23. Estimativas dos parâmetros do modelo log-linear Gama aplicado aos dados da avaliação da Figura Complexa de Rey

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor de p*
Período (6 e 12 meses)	0,147	0,060	0,035**
Idade	-0,024	0,009	0,003**
QI	0,021	0,011	0,003**
Correlação	0,867		
Intercept	3,037	1,105	0,003

* regressão linear Gama

** significância estatística

QI - Quociente Intelectual

Por meio dos resultados apresentados na Tabela 23, observa-se (sinal positivo da estimativa do período) que é esperado um aumento da pontuação média ao passar de 6 para 12 meses, considerando fixa as demais variáveis. É possível ainda dizer, que este aumento esperado é de aproximadamente 16% ($\exp(0,147)=1,16$) em relação ao primeiro momento. Vale ainda observar que para um acréscimo de uma unidade no QI, o aumento esperado da pontuação referente à evocação da Figura de Rey é de aproximadamente 2,1%. Há acréscimo de uma unidade na idade, é esperado um decréscimo de 2,4% na pontuação média do mesmo teste. A correlação estimada entre as respostas (6 e 12 meses) é 0,867 indicando uma correlação forte.

5.5.2 Regressão das medidas de atenção

Considerou-se a variável dependente do teste de atenção sustentada por meio do *Trail Making Test* forma A (TMT A) para ajustar o modelo de regressão Poisson para dados longitudinais. Na Tabela 24 são dadas as estimativas dos parâmetros do modelo. Os resultados indicam que existe influência significativa para o período, idade, QI, gravidade da lesão e alteração na visão.

Tabela 24. Estimativas dos parâmetros do modelo log-linear Poisson aplicado aos dados do TMT A.

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor de p*
Período(6 e 12 meses)	-0,268	0,074	<0,001**
Idade	0,026	0,008	<0,001**
QI	0,017	0,009	0,025**
Gravidade do trauma	0,455	0,174	<0,001**
Correlação	0,408		
Intercept	2,592	0,761	<0,001

* regressão linear Poisson

** significância estatística

Observou-se decréscimo de aproximadamente 23% ($1 - \exp(-0,268) = 0,235$) do tempo médio de execução da tarefa ao passar para o segundo momento, considerando fixas as outras variáveis. Para acréscimo de uma unidade na idade e na pontuação de QI, é esperado um aumento de 2,6% e 1,7%, respectivamente, no tempo médio da variável TMT A. Considerando a variável Gravidade do Trauma, diz-se que doentes na categoria “grave” aumenta em média o tempo de execução no teste TMT A comparado àqueles com gravidade moderada. A estimativa da correlação entre as respostas é 0,408.

O modelo de regressão Poisson foi ajustado para dados longitudinais considerando a variável atenção alternada por meio do teste *Trail Making Test* forma B (TMT B) como variável dependente. Na Tabela 25, apresentaram-se as estimativas dos parâmetros do modelo. Os resultados indicam que existe influência significativa para o período, idade e QI, gravidade, visão, irritação e sono.

Tabela 25. Estimativa aplicada aos dados do *Trail Making Test* forma B (TMT B).

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor de p*
Período (6 e 12 meses)	-0,214	0,080	0,003**
Idade	0,031	0,104	0,002**
QI	-0,028	0,006	<0,001**
Gravidade do trauma	-0,048	0,024	0,023**
Alteração na Visão	-0,272	0,133	0,021**
Irritação	-0,357	0,123	0,002**
Alteração no Sono	0,414	0,184	0,012**
Correlação	0,212		
Intercept	6,000	0,916	<0,001

* regressão linear Poisson

** significância estatística

QI – Quociente de Inteligência

Os resultados mostraram que o tempo médio de execução na tarefa de atenção alternada no TMT B diminui em aproximadamente de 19,2%, quando se passa de 6 para 12 meses, considerando fixas as outras variáveis. O tempo médio também diminui (aproximadamente 2,8%) para um incremento de uma unidade no QI. Por outro lado, para um acréscimo de um ano na idade, é esperado um aumento de 3,1% no tempo de execução nessa tarefa.

Doentes com alterações na visão e aumento da irritação apresentaram o tempo médio na execução do TMT B diminuído em relação aos que não queixavam de alterações nesses domínios. Doentes com alteração de sono aumentam em média o tempo de execução nessa tarefa. A estimativa da correlação entre as respostas do TMT B na primeira para a segunda avaliação é fraca ($r=0,212$).

O modelo de regressão *Poisson* para dados longitudinais foi ajustado considerando a variável *Stroop Test* cartão C como variável resposta para a atenção seletiva. Na Tabela 26, apresentam-se as estimativas dos parâmetros do modelo. Os resultados indicam que existe influência significativa para o período, idade e QI.

Tabela 26. Estimativa aplicada aos dados do *Stroop* cartão C.

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor de p*
Período (6 e 12 meses)	-0,168	0,044	<0,001**
Idade	0,016	0,004	<0,001**
QI	-0,021	0,006	<0,001**
Correlação	0,514		
Intercept	4,809	0,804	<0,001

* regressão linear de *Poisson*

** significância estatística

Observa-se que o tempo médio de execução do teste diminui aproximadamente 15,4%, quando se passa de 6 para 12 meses, considerando fixas as outras variáveis. O tempo médio de execução do teste aumenta em aproximadamente 1,6% para um incremento de uma unidade na idade. Ao passo que para um aumento de uma unidade na pontuação de QI, é esperado um decréscimo de 2,1% no tempo deste teste. A estimativa da correlação entre as respostas é 0,514.

5.5.3 Regressão das medidas Funções Executivas

O teste Dígitos Ordem Direta avalia a capacidade de memória de curto-prazo e span atencional.

Os resultados indicaram que não houve significância em nenhum dos fatores analisados (QI, período, idade, gravidade do trauma, alterações do sono, irritabilidade, alteração na visão, olfato, audição) que pudessem influenciar nos resultados no teste dos dígitos ordem direta (Dig OD). Observou-se forte correlação ($r=0,911$) entre as respostas nas fases 2 (6 meses) e fase 3 (12 meses).

Na Tabela 27, apresentam-se as estimativas dos parâmetros do modelo de regressão de Poisson para os dados longitudinais, em que a variável dependente de medida de memória operacional quantificada por meio do teste de Dígitos Ordem Inversa (Dig OI). Os resultados indicam que há influência significativa para QI e

ansiedade. A pontuação média do teste Dig OI aumenta em aproximadamente 0,8% para um incremento de uma unidade na pontuação de QI, considerando fixas as outras variáveis. Em doentes que apresentam ansiedade alterada, é esperado que a pontuação média do teste diminua em 18%, comparado aos que não relatam aumento da ansiedade. A estimativa da correlação entre as respostas foi estimada moderada ($r=0,585$).

Tabela 27. Estimativas dos parâmetros do modelo log-linear Poisson aplicado aos dados do teste Dígitos Ordem Inversa.

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor de p*
QI	0,008	0,004	0,017**
Ansiedade	-0,199	0,108	0,033**
Correlação	0,585		
Intercept	1,778	0,756	0,001

* regressão linear Poisson

** significância estatística

QI – Quociente de inteligência

O modelo de regressão de *Poisson* para dados longitudinais foi ajustado considerando o teste de Fluência verbal Fonêmica (FAS). Os resultados não apresentaram indicativos de alguma variável independente possa ter influenciado na resposta do doente para essa medida ($p > 0,05$). A estimativa da correlação entre as respostas foi estimada em 0,480.

Na Tabela 28, estão apresentados os resultados do teste Fluência Verbal semântica (categoria animais) indicam a existência de influência significativa para idade, QI, visão e sono. Observou-se que a média do teste Fluência Verbal Semântica diminui aproximadamente em 1,2% para um incremento de uma unidade na idade. Ao passo que, para um aumento de uma unidade na pontuação de QI, é esperado um acréscimo de 1,2% nesse teste, considerando fixas as demais variáveis. Vale ainda observar, que doentes com relatos de alteração na visão e sono é esperado que a pontuação média diminua em 22,3% e 26,6%, respectivamente, em relação aos que não apresentam queixas de alterações em visão e sono. A estimativa da correlação entre as respostas foi estimada em 0,480.

Tabela 28. Estimativa aplicada aos dados do teste de Fluência Verbal Semântica (categoria animais)

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor de p*
Idade	-0,012	0,005	0,001**
QI	0,012	0,006	0,025**
Alteração na Visão	-0,253	0,114	0,013**
Alteração no Sono	-0,310	0,109	<0,001**
Correlação	0,480		
Intercept	-0,3378	0,914	0,357

* regressão linear Poisson

** significância estatística

QI – Quociente de Inteligência

5.5.4 Regressão das medidas de coordenação motora fina

O modelo de regressão Poisson para dados longitudinais foi ajustado considerando como variável resposta a variável *Grooved A* que avalia a coordenação motora fina da mão dominante por meio da mensuração do tempo de execução da tarefa, em segundos. Apresentam-se na Tabela 29 as estimativas dos parâmetros do modelo referente à variável teste *Grooved A*. Os resultados indicam que existe influência significativa de idade e ansiedade/impaciência.

A partir dos resultados, observou-se que o tempo médio de execução dessa tarefa aumenta aproximadamente em 1,6% para um incremento de uma unidade na idade. O tempo médio do *Grooved A* de doentes com ansiedade com queixas de ansiedade aumenta em 16,7% em relação aos que não apresentam esse tipo de queixa. A estimativa da correlação entre as respostas é forte e é estimada em 0,966.

Tabela 29. Estimativa aplicada aos dados do teste *Grooved A*

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor de p*
Idade	0,016	0,004	<0,001**
Ansiedade	0,155	0,080	0,026**
Correlação	0,966		
Intercept	-0,3378	0,914	0,357

* regressão linear Poisson

** significância estatística

Considerando como variável resposta a variável *Grooved B*, que avalia a destreza e coordenação motora fina da mão não-dominante por meio da mensuração do tempo de execução da tarefa, em segundos. Na Tabela 29 são dadas as estimativas dos parâmetros do modelo. Os resultados indicam que há influência significativa do período, idade, QI, visão e sono.

A partir dos resultados, observou-se que o tempo médio de execução dessa tarefa aumenta aproximadamente 12,5% quando se analisa a fase 2 (6 meses) para a fase 3 (12 meses), considerando fixas as outras variáveis. Para o incremento de uma unidade na idade, o tempo de execução esperado aumenta em 2,5%. Por outro lado, para um acréscimo de uma unidade na pontuação de QI, é esperado um decréscimo de 2,4% no tempo de execução médio na tarefa.

É possível observar que o tempo médio de execução do *Grooved B* aumenta em 59,4% quando o doente se queixa de distúrbios do sono. A estimativa da correlação entre as respostas foi estimada em 0,772. Apresentam-se as estimativas dos parâmetros do modelo referente ao teste *Grooved B* (Tabela 30).

Tabela 30. Estimativa aplicada aos dados do teste *Grooved B*

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Valor de p*
Período (6 e 12 meses)	-0,134	0,046	0,002**
Idade	0,025	0,008	0,001**
QI	-0,024	0,004	<0,001**
Alteração no Sono	0,466	0,113	<0,001**
Correlação	0,772		
Intercept	4,430	0,623	<0,001

* regressão linear Poisson

** significância estatística

QI – Quociente de Inteligência

5.5.5. Regressão da pontuação dos sintomas depressivos e ansiosos

O modelo de regressão Poisson para dados longitudinais foi ajustado considerando o Inventário de Depressão de Beck (BDI). Os resultados não apresentaram indicativos de que a idade ou a escolaridade do doente possa ter influenciado na resposta do doente para essa medida ($p > 0,05$). Os mesmos resultados foram verificados levando-se em consideração a pontuação dos sintomas de ansiedade (IDATE), ($p > 0,05$).

6. Discussão

O estudo teve como objetivo avaliar a evolução das funções cognitivas, as alterações dos sintomas depressivos e ansiosos, a qualidade de vida e a sobrecarga do cuidador de doentes com diagnóstico de LAD moderada ou grave. Para isso acompanhou-se ambulatorialmente os doentes até completar a amostra de 40 participantes com 12 meses de seguimento. O estudo foi realizado no ambulatório de neurologia do HC-FMUSP.

Para melhor compreensão do tema, o presente grupo de pesquisa realizou a revisão da literatura acerca dos 100 artigos mais citados envolvendo pesquisa clínica e algum tipo de intervenção em doentes com TCE nos últimos 10 anos (193). A partir desses resultados verificou-se escassez de trabalhos envolvendo pesquisa clínica e acompanhamento longitudinal nessa área. Observou-se que apenas 14% dos trabalhos fizeram pelo menos duas avaliações de acompanhamento clínico com intervalo de 3 a 6 meses entre as avaliações. Dentre esses 14 estudos, seis deles tinham como medida principal a pontuação da escala de coma de Glasgow ou escala de coma de resultados de Glasgow (194-199). Os demais estudos abordaram alterações no sono (200), mortalidade (201), humor, ansiedade, e aspectos emocionais (202-204), alteração comportamental e estratégia de enfrentamento (205, 206), e apenas um estudo abordou avaliação cognitiva (207). Esses dados coincidem com os achados de Ponsford et al. (94), nas quais relataram a falta de estudos longitudinais que abordam resultados cognitivos em doentes com TCE.

Esse levantamento bibliográfico mostrou que os estudos utilizaram escalas e questionários, como *Structured Outcome Interview* (208), *Functional Status Index* (209), *Barthel Index* e *Functional Assessment Measurements* (210), *Structured Outcome Questionnaire* ou *Interview* (94, 211) para o acompanhamento longitudinal desses doentes. A partir desses dados, observou-se que a avaliação longitudinal foi realizada por meio de questionários e escalas subjetivas, e não por testes de avaliação neuropsicológica, que são mais precisas e fidedignas ao estado do doente.

Apesar de alguns estudos serem otimistas quanto ao procedimento de reabilitação cognitiva em doentes com TCE (212, 213), outros autores argumentam que é necessário ter cautela quanto aos efeitos positivos dessa prática, visto que resultados evidenciam recuperação espontânea de funções cognitivas no período

crônico do trauma (214, 215). Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar as funções cognitivas de doentes com LAD moderada e grave seis meses (fase 2) e 12 meses (fase 3) após o trauma. Para a melhor compreensão dos resultados, dividiu-se a discussão em seções:

6.1. Processos atencionais

Foram avaliados os processos atencionais por meio dos testes: *Trail Making Test* (TMT) formas A e B (para avaliação da atenção sustentada e alternada respectivamente) e *Stroop Color test* (para avaliação da atenção seletiva).

Os resultados mostraram melhora em todos os componentes atencionais (atenção sustentada, alternada e seletiva) quando comparado a fase 2 (6 meses após o trauma) com a fase 3 (12 meses após o trauma). Esses resultados coincidem com o estudo prévio que mostrou melhora no desempenho nos testes TMT formas A e B após 12 meses do trauma (190). Os mesmos autores observaram que, apesar da melhora ao longo do tempo, os doentes com TCE moderado apresentaram pontuações abaixo do esperado, quando comparado aos dados normativos.

O teste TMT avalia atenção sustentada (forma A), atenção alternada ou dividida (forma B), destreza motora e rastreo atenção (26). A coordenação motora fina poderia ser um viés no resultado, visto que o teste consiste no manejo de papel e lápis. Os resultados de regressão mostraram que a melhora significativa entre os dois períodos não está relacionada à coordenação motora fina nem aos sintomas depressivos e ansiosos. Porém, verificou-se que o resultado do teste sofre influência da idade do doente, da gravidade do trauma, da inteligência, de alterações na visão, da irritabilidade e alterações no sono. Doentes mais jovens em com QI mais elevado tiveram um tempo de realização menor, coincidindo com achados anteriores em TCE (216-218). Por outro lado, os autores observaram que alterações no sono e gravidade da doença influenciaram negativamente a execução da tarefa.

O teste de *Stroop*, incluindo a versão Victoria, é sensível para avaliação do nível de interferência em doentes com lesão encefálica (219-221). Nesse teste, a condição visual poderia ser um viés nos resultados. Dessa forma, a análise de regressão mostrou interferência da idade e do QI do doente, mas não da gravidade do trauma nem da alteração da visão ou de medidas de humor (ansiedade e depressão). As descobertas do presente estudo apoiam os achados de Ziino et al (98), nas quais sugerem que o efeito do humor sobre as medidas de atenção, tanto no TMT quanto no *Stroop*, não foi significativo em doentes com TCE.

Um resultado intrigante foi que, doentes que relataram piora na visão apresentaram melhores pontuações no teste TMT quando comparado aos doentes que relataram visão normal. Esse dado clínico importante remete ao questionamento acerca da capacidade do doente em perceber suas próprias dificuldades. A percepção alterada dos próprios déficits podem ser uma das características de doentes com TCE moderado e grave (18). Entretanto, dificuldades visuais após TCE moderado e grave são comuns nessa população (222). Déficits visuais estão relacionados com movimentos de sacadas anormais, alteração na convergência e acomodação (223) e na organização perceptual (117). Entretanto, nenhum estudo até o momento mostrou se há ou não melhora dessa função ao longo do tempo. Dessa forma, um importante campo de investigação em doentes com TCE continua em aberto. Hipotetizou-se assim que, as variáveis confundidoras mencionadas acima (idade do doente, gravidade de lesão, QI, alteração visual e no sono) são variáveis confundidoras que interferem na interpretação dos resultados de processamento atencional.

Dessa forma, discutiu-se o papel de dois fatores que podem ser responsáveis pela melhora na pontuação em testes de atenção. O primeiro está na melhora da acuidade visual desses doentes e, conseqüentemente, pelo melhor desempenho no teste TMT. Apesar de clinicamente não relatarem diferenças na acuidade visual entre 6 e 12 meses, sabe-se que essa é uma possibilidade. Entretanto, outros testes, como a cópia da Figura Complexa de Rey ou Raciocínio Matricial, que poderiam se beneficiar com a melhora da acuidade visual, não foram observadas diferenças nos resultados ao longo do tempo. Estudos mostraram que a remielinização após o trauma pode acontecer em neurônios intactos, especialmente

no corpo caloso e também em regiões frontais do encéfalo (132, 140). Dessa forma, a melhora no desempenho em testes atencionais pode estar mais relacionada ao próprio remodelamento e neuroplasticidade dessa função em si do que uma melhora da acuidade visual, que compreende a região visual primária e córtex de associação, localizados em regiões encefálicas posteriores.

Caso essa hipótese esteja correta, é possível explicar a melhora em todos os domínios atencionais avaliados e que regiões frontais e temporais estão mais propensas a neuroplasticidade do que regiões posteriores (224).

6.2. Memória episódica verbal e visuoespacial

A avaliação da memória episódica foi feita por meio do teste *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT) – versão revisada (178) e o teste evocação da Figura Complexa de Rey (180, 181). Optou-se pelo teste HVLT pelo número reduzido de palavras (12 no total) e menor número de repetição da lista (3 repetições), quando comparou-se ao teste *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT - 15 palavras e 5 repetições). Estudos mostraram que o HVLT é um teste sensível para avaliação de memória episódica em doentes com TCE e que a utilização da pontuação bruta do teste é uma boa medida de desempenho (225, 226)

Os resultados apontaram que houve melhora na pontuação dos doentes quando se comparou a fase 2 (6 meses) com a fase 3 (12 meses após o trauma), na evocação imediata e tendência na evocação tardia do HVLT. Esses resultados indicam que a capacidade de codificação, armazenamento e evocação desses doentes aumentou com o tempo, sugerindo uma melhora natural da memória episódica verbal. Apesar das pontuações ainda serem considerados abaixo do esperado quando comparado com uma amostra normativa da mesma faixa etária, verificou-se mudança da classificação, inicialmente limítrofe (percentil médio = 5,9) para a média-inferior (percentil médio = 11,8), (para tabulação da conversão da pontuação para percentil e classificação, ver (26)). Os mesmos resultados foram

encontrados na evocação tardia da lista de palavras (percentil = 5,4 na fase 2 – 6 meses; e percentil = 9,2 na fase 3 – 12 meses após o trauma).

A análise de regressão é capaz de estabelecer uma relação com base na predição de alguns resultados, levando-se em consideração as variáveis confundidoras (como depressão, ansiedade, idade, IQ, uso de álcool, dificuldades na visão, sono, irritabilidade, gravidade do trauma, entre outros), (ver seção 5.5. pagina 93). Na análise de regressão linear, observou-se que apenas o QI estimado foi preditor de melhor desempenho no teste de memória tardia, ou seja, que a pontuação média no HVLT evocação tardia aumenta com o aumento do QI. O tempo (6 e 12 meses) foi preditor importante no que se refere ao resultado do teste, tanto na evocação imediata quanto tardia do HVLT. Os resultados do presente estudo coincidem com estudo anterior de pacientes com TCE que indicou a gravidade do trauma não influenciou na capacidade do doente no processo de evocação e aprendizagem de lista de palavras (227). Outro estudo também mostrou que, apesar da melhora geral em aspectos cognitivos de doentes com TCE moderado, a memória episódica verbal continuava rebaixada, mesmo após 12 meses do trauma (190)

Interessante notar que os doentes apresentaram desempenho dentro da média esperada para a idade no que se refere ao reconhecimento das palavras previamente aprendidas. Observou-se que muitos doentes obtiveram pontuação teto (*celling effect*), porém a variação de respostas alterou consideravelmente, de 2 a 12 pontos (sendo 0 a pontuação mínima e 12 a pontuação máxima) no primeiro momento da avaliação (6 meses após o trauma), para 7 a 12 pontos no segundo momento (12 meses após o trauma). Levando-se em consideração a média dos resultados do teste de reconhecimento, observa-se que os doentes mantiveram bom desempenho (dentro da média) quando comparado com a população normativa pareada com a idade e escolaridade.

Os dados referentes ao teste de reconhecimento são extremamente importantes para assegurar de que a informação previamente aprendida pelo doente mantém-se de alguma forma armazenada, apesar do acesso espontâneo de evocação estar comprometido. Na evocação tardia da lista de palavras, sem ajuda ou “pistas”, o doente apresentou resultado limítrofe (percentil = 5,4 na primeira

avaliação para percentil = 9,2 na segunda avaliação). Os resultados indicam que os doentes tiveram dificuldades de acesso e resgate das palavras, mas com auxílio de “pistas”, ou seja, quando lhe são lidas diversas palavras entre corretas (iguais aquelas previamente apresentadas) e incorretas (fonologicamente ou semanticamente semelhantes), os doentes apresentaram pouquíssimos erros. Assim, os resultados indicaram que os doentes são capazes de manter a capacidade de armazenamento e se beneficiam da repetição da informação. Esses resultados coincidem com achados anteriores nas quais doentes com TCE normalmente apresentam padrão amnésico, envolvendo déficit de memória episódica verbal, especialmente na evocação tardia de novas informações (228). Além do mais, Kersel et al. (229) verificaram que doentes com TCE grave apresentaram melhora em teste de memória episódica verbal quando compararam o desempenho 6 e 12 meses após o trauma. Esses autores discutiram que os processos cognitivos são afetados de maneira distinta no trauma, dependendo, entre outros fatores, do local da lesão (229).

O teste HVLT foi capaz de apontar a capacidade dos doentes em aprender com a repetição e armazenar a nova informação verbal previamente aprendida, porém eles apresentaram dificuldades em evocar espontaneamente essa informação tardiamente, necessitando de ajuda e sendo bem sucedidos com auxílio de pistas. Em termos de tratamento e reabilitação cognitiva, esses dados são de extrema valia, visto que poderão ser desenvolvidas técnicas de auxílio e de evocação condizentes com as necessidades de cada doente. A literatura prévia indica que há similaridades no desempenho de doentes com lesão frontal e TCE difuso no que se refere às dificuldades de decodificação e evocação de novas informações verbais (228), sugerindo papel fundamental dos lobos frontotemporais para o processamento da memória episódica verbal.

Resultados semelhantes foram observados no teste de memória episódica visuoespacial, na qual foi utilizado o teste da Figura Complexa de Rey (FCR).

O teste FCR é particularmente sensível para avaliar danos difusos após o TCE (110). O teste FCR exige habilidade e memória episódica visuoespacial e também funções executivas. As funções executivas desempenham papel importante na forma de organização do desenho e é sensível a disfunções dos sistemas fronto-

estriatais (230). Para a avaliação do impacto das funções executivas no teste de memória da FCR, utilizou-se o sistema de pontuação Savage. No sistema Savage (182), o teste FCR é subdividido em cinco elementos: o grande retângulo, a cruz diagonal, a linha média vertical, a linha média horizontal, e o vértice do triângulo à direita (ver Figura 2). Os doentes recebem pontuações para a reprodução de cada elemento como uma unidade do desenho. Boa estruturação, planejamento, organização e unidade do desenho são fatores considerados como adequação do funcionamento executivo na tarefa (26).

Outra variável confundidora importante na execução do teste FCR é a coordenação motora fina, visto que a pontuação do teste exige acérea no traçado feito com lápis em papel (181). Paresia nos braços pode ocorrer após o TCE, mas a maioria dos doentes tem boa recuperação nos primeiros dois meses após o trauma (231). O teste *Grooved Pegboard test* (GPT) foi empregado na tentativa de controlar este viés. Os resultados indicaram que não houve melhora na coordenação motora fina na mão dominante (utilizada para realizar a atividade) e não predisseram os resultados no teste FCR. Por outro lado, a análise de regressão linear mostrou que a idade do doente e o QI estimado foram preditores do resultado do teste. Doentes mais jovens e com QI mais elevado tem maiores chances de apresentarem pontuações mais elevadas. Interessante que a gravidade do trauma não foi uma variável que impactou na predição dos resultados do teste FCR.

Dessa forma, o estudo divulgou melhora significativa na memória visuoespacial, avaliada pelo teste FCR comparando o desempenho aos 06 e 12 meses após o trauma. Entretanto, essa melhora parece não sofrer interferência de funções executivas. Os resultados também apontaram que, quanto maior for a perda de memória visuoespacial após o TCE (inferior sensibilidade da FCR na fase inicial), maior o ganho, ou seja, o doente que estava mais prejudicado no início da avaliação foi aquele se sofreu maiores ganhos com o tempo.

Posteriormente, hipotetizou-se que a forma mais organizada de reprodução do desenho poderia aumentar as chances de melhor recuperação (evocação tardia). Porém a hipótese não foi confirmada, uma vez que a memória visuoespacial parece ser independente da função executiva. Esses resultados divergem da literatura prévia, na qual encontraram associação entre a função executiva e reprodução da

FCR (232). Clinicamente esses resultados são importantes pelo fato da memória visuoespacial poder ser treinada e o doente bem sucedido, mesmo aqueles que sofrem de síndrome disexecutiva.

Embora não descarte a possibilidade de ter havido efeito de prática no teste FCR, acredita-se que isso seja improvável. Não há estudos que relatam aprendizagem teste-reteste no teste FCR, mas existem evidências de que esse teste possa ser reutilizado em seguimento prospectivo e longitudinal (233, 234). Além do mais, a FCR é considerada imagem difícil de ser aprendida, especialmente com mais de um mês intervalo (233).

Estudo sugere que doentes com maior reserva cognitiva têm limiar mais elevado para lesão cerebral antes de déficits clínicos aparecem, resultando em menores prejuízos (235). Os resultados desse estudo coincidem com os achados prévios, nas quais o QI estimado foi preditor de melhor desempenho nas tarefas de memória, tanto verbal quanto visuoespacial. Além do QI, um estudo indicou que dificuldades na memória episódica são preditores negativos de sucesso na reabilitação e no retorno ao trabalho, além de grande obstáculo na melhora da qualidade de vida dos doentes (225). Dessa forma, a possibilidade de melhora dessa função cognitiva, especialmente se for treinada, pode oferecer melhor prognóstico e conseqüentemente melhora da QV dos doentes.

Os resultados sugerem que o teste FCR é um instrumento adequado para avaliar a memória visuoespacial após o TCE e que a reorganização neural parece ser dependente do tempo. A recuperação natural após a LAD, devido à neuroplasticidade, ainda é desconhecida. Finalmente, a compreensão do curso de recuperação natural desta doença pode ser útil na busca de estratégias de reabilitação eficazes.

Bendlin et al. (185) avaliaram o volume e difusividade através da imagem de tensor de difusão (DTI) das substâncias branca e cinzenta do encéfalo aos 2 e 12 meses após o TCE. Eles observaram diminuição da substância branca frontal e corpo caloso, diminuição do volume do núcleo caudado, tálamo, ínsula e parahipocampo, devido degeneração walleriana, quando comparado ao grupo controle (191). Entretanto, os autores observaram aumento da difusividade no cerebelo, ínsula, cíngulo, e nos lobos frontal, temporal, occipital e parietal. O

aumento da difusividade média pode ser indicativo da degeneração walleriana e perda da mielina (191). Apesar desses resultados de imagem, os doentes apresentaram melhora na memória episódica tanto verbal (evocação imediata e tardia de lista de palavras) quanto visuoespacial (reprodução de figuras) ao longo do tempo (191). Os autores não explicaram quais seriam os motivos de melhora cognitiva dos doentes 12 meses após o TCE. Segundo Pascoal-Leone (129), neuroplasticidade ocorre obrigatoriamente como consequência da atividade neural, do ambiente e da prática. Ela pode acontecer com a descoberta de conexões pré-existentes e com o estabelecimento de novas conexões. Nos doentes com TCE, a neuroplasticidade pode ser observada como um mecanismo para compensar o dano neural e o restabelecimento de sua funcionalidade (236). Na fase crônica do TCE, estudos em animais divulgaram que a remielinização nos neurônios intactos pode ocorrer e formação de novos oligodendrócitos no corpo caloso (132).

Existe forte evidência de que o processamento e memória visuoespacial, assim como a memória episódica verbal são dependentes do hipocampo e regiões temporais mesiais (237). Essas funções apresentaram a melhora longo do tempo, sugerindo a existência de janela terapêutica no primeiro ano após o trauma (191, 229, 238) e que este fenômeno parece estar relacionado com a neuroplasticidade após o trauma (239).

A literatura apresenta resultados controversos relacionados com o melhor tempo de recuperação cognitiva em doentes com TCE. Alguns autores descrevem que é entre 6-12 meses pós trauma (229, 238), outros entre 1 mês e 1 ano após a lesão (240). Segundo alguns autores, possivelmente doentes não retornem aos seus níveis de habilidade pré-mórbidos e que alguns déficits de memória podem persistir mesmo após 10 anos do trauma (105, 228, 241). No presente estudo não há resultados pré-mórbidos dos doentes, porém os dados normativos oferecem uma boa noção de comparação do desempenho dos doentes com LAD. Nossos resultados divergiram, em parte, dos achados prévios (105, 228, 241), visto que observou-se melhora significativa dos doentes no teste de memória episódica. Consideramos dentro da faixa média os resultados do teste span de dígitos, reconhecimento no teste de memória episódica verbal e fluência verbal semântica; e na média inferior: QI estimado, cópia e evocação da FCR. Todos os demais testes

tiveram pontuações abaixo do esperado, quando comparado com a população normativa (ver tabela 12).

Em resumo, notou-se que doentes com TCE seguem um padrão de comportamento caracterizado com dificuldades na memória episódica e preservação da memória operacional, condizentes com perfil de doentes amnésicos (242, 243). Porém, diferem dos doentes tipicamente amnésicos pelos seguintes fatores: 1) os doentes conseguem se beneficiar com a repetição da informação verbal, ou seja, obtiveram curva de aprendizagem crescente; 2) os doentes apresentarem pontuação compatível com de sujeitos saudáveis (dados normativos do teste) no teste de reconhecimento.

6.3. Funções executivas

Alterações nas funções executivas estão entre as sequelas mais comuns decorrentes do TCE (244-246), visto que o córtex pré-frontal é altamente vulnerável ao trauma (247). As funções executivas abrangem conjunto de habilidades que permitem o ajustamento e adaptabilidade das pessoas ao seu mundo real, frente às situações novas e ao seu funcionamento cotidiano (232). Elas englobam os domínios de planejamento, iniciativa, monitoramento, regulação e ajustes do comportamento frente à ação ou objetivo estabelecido (248, 249), controle inibitório, flexibilidade cognitiva, organização, planejamento raciocínio, inteligência fluida e memória operacional (232). Prejuízos nessas funções estão associadas à morbidade, incluindo disautonomia, impulsividade, disregulação emocional e comportamento violento, principalmente quando o trauma afeta o córtex pré-frontal e regiões temporais mediais do cérebro (250). Alguns autores consideram os processos atencionais como subsistema do funcionamento executivo, porém, para fins didáticos, serão abordados em seções distintas.

Diferentemente dos processos atencionais e dos testes de memória episódica, no presente estudo não se observou melhora das funções executivas desses doentes quando comparado o desempenho nos testes 6 e 12 meses após o

trauma. As funções executivas foram avaliadas por meio dos testes de fluência verbal (FV) categórica e semântica, teste de dígitos e cópia da FCR (26). Na seção anterior (6.2) discutiu-se a respeito da pontuação Savage, que avalia o componente executivo da cópia e reprodução de memória da FCR, dessa forma, esses resultados não serão rediscutidos nessa seção.

O teste span de dígitos avalia a capacidade de memória operacional para conteúdos verbais. O modelo de memória operacional proposto por Baddeley e Hitch em 1974 (251) e atualizado em 2000 (252), consiste na capacidade de reter temporariamente e manipular informações que são necessárias para o desempenho de uma gama de atividades cognitivas. O sistema de memória operacional não é unitário, mas dividido em componentes de armazenamento temporário: o esboço visuoespacial, responsável pela manipulação de informações visuais e espaciais; a alça fonológica, responsável pela manipulação verbal e linguística; e o integrador multi-modal (buffer episódico), capaz de manipular e armazenar temporariamente informações de ambos os subsistemas. Esses subsistemas são controlados e direcionados pelo executivo central (ver Figura 6), (237, 252).

No teste span de dígitos, tanto na ordem direta quanto na ordem indireta, os resultados não mostraram diferença significativa entre as fases 2 e 3 (6 e 12 meses após o trauma). Os resultados coincidem os estudos prévios que mostraram não haver diferença entre o desempenho de doentes com TCE e grupo controle (243, 253) e que se manteve dentro da média, ao longo de 12 meses após o trauma, quando comparado aos dados normativos do teste (190). A pontuação dos doentes LAD não diferiu da amostra brasileira controle (dados normativos do teste), (179). A memória operacional preservada possibilita ao doente manter a conversação, realizar efetivamente alguma atividade enquanto estiver com o foco atencional direcionado aquilo, falar ao telefone, além de um componente essencial para a aprendizagem (237).

(adaptado de Baddeley, 2000)

Figura 6. Esquema da memória operacional proposta por Baddeley (2000).

A análise de regressão linear indicou que o teste span de dígitos na ordem inversa sofreu influência do IQ estimado e da ansiedade dos doentes. Esses resultados indicam que essas variáveis atuaram como preditoras dos resultados. Doentes com QI mais alto, apresentaram melhores resultados, enquanto que aqueles que apresentaram percepção de ansiedade elevada, seu desempenho foi menor. Esses resultados vão ao encontro de estudos anteriores, na qual fatores psiquiátricos, como a ansiedade e a depressão, influenciam negativamente os resultados em testes cognitivos (14, 155, 232).

Os testes de FV fonológica e semântica foram inicialmente utilizados por Thurstone em 1938 para avaliar a fluência verbal e o funcionamento executivo dos doentes com diversas patologias. Como os processos executivos dependem de estruturas frontais intactas, hipotetiza-se que o TCE deve impactar este aspecto da cognição. Estudo de meta-análise mostrou que doentes com lesão frontal focal obtiveram pontuações rebaixadas em testes de fluência fonológica e semântica, evidenciando prejuízos no funcionamento executivo (81). Outros estudos analisaram a sensibilidade de comutação (*switching*) e o componente de agrupamento (*clustering*) em testes de fluência verbal em doentes com trauma leve e grave (254,

255). Os autores sugerem que as pontuações dos componentes *switching* e *clustering* fornecem medida sensível do funcionamento executivo no TCE, mais do que o total das palavras geradas no teste de fluência verbal.

A partir desses achados, foi realizado um estudo preliminar comparando o desempenho de 18 doentes LAD ao longo do tempo com grupo controle pareado (115). Verificou-se que 6 meses após o trauma, os doentes obtiveram pior desempenho que o grupo controle em algumas variáveis analisadas, como o número total de palavras geradas no teste de FV fonológico e menor número de *switches* no teste de FV semântica. Esses doentes foram reavaliados 12 meses após o trauma. Os resultados apontaram melhora ao longo do tempo no número total de palavras geradas, tanto do teste de FV fonológica quanto semântica. Além disso, não houve diferença no desempenho do grupo controle e no grupo de doentes com LAD (avaliados após 12 meses do trauma) em nenhuma das variáveis analisadas (115).

Quando se comparou esses resultados prévios com os resultados atuais (n=40 doentes), constatou-se que os dados do presente trabalho coincidem os achados prévios, na qual a FV fonológica dos doentes com LAD está abaixo do esperado quando comparados com resultados da população normativa, indicando classificação clínica limítrofe e média-inferior, respectivamente. Por outro lado, os doentes apresentaram desempenho um pouco melhor no teste de FV semântica (percentil = 27 na fase 2 e percentil = 25 na fase 3), indicando classificação dentro da média, quando comparou-se o desempenho com a população normativa pareada por idade e escolaridade (26). Esses resultados são divergentes de resultados prévios, nas quais indicaram que o teste de FV semântica foi mais sensível para demonstrar diferenças entre grupo TCE e controles (255). Kashluba et al. (190) mostraram que doentes com TCE moderado apresentavam resultados abaixo do esperado no teste de FV fonológica, mas que após um anos do trauma, esses resultados estavam dentro da faixa média esperada para a idade.

Hipotetizou-se que os doentes apresentaram mais dificuldades em tarefas fonológicas devido ao nível de escolaridade. Apesar dos critérios de inclusão permitirem escolaridade acima de 4 anos, observou-se que muitos doentes tiveram dificuldades fonológicas, cometendo número maior de erros quando comparado ao teste de fluência semântica. Dessa forma, peculiaridades de nossa amostra devem

ser consideradas, podendo colocar em xeque a generalização desse resultado específico para populações de outro ambiente demográfico. O que sustenta essa hipótese é o fato de nossos resultados coincidem com outros estudos que avaliaram doentes com TCE no Brasil (253, 256, 257)

Diferentemente do nosso estudo prévio (115), não foram observadas diferenças no desempenho quando comparados as pontuações totais tanto no teste de FV fonológica quanto semântica na fase 2 com a 3 (6 e 12 meses após o trauma). Os componentes de *clustering* e *switching* não foram analisados para a amostra total no presente estudo. Por outro lado, realizados teste de regressão linear a fim de identificar possíveis preditores para os testes de fluência verbal. Os resultados indicaram que nenhuma das variáveis selecionadas influenciaram no desempenho no teste de FV fonológica (ver lista das variáveis na página 93). Entretanto, a menor idade, maior QI estimado predizem positivamente os resultados do teste de FV semântica, enquanto que piora na visão e distúrbios no sono predizem negativamente esses resultados. O tempo (6 meses e 12 meses após o trauma) e a gravidade do trauma não foram fatores que impactaram no desempenho dos doentes.

6.4. Depressão, ansiedade e sobrecarga do cuidador

O objetivo secundário do estudo foi avaliar os sintomas depressivos e ansiosos em doentes com LAD moderada e grave durante um ano.

Esse é um dos poucos estudos que analisaram durante 12 meses os doentes com critérios diagnósticos para LAD. Os resultados sugeriram que não houve alterações significativas sobre os sintomas depressivos e ansiosos ao longo do tempo (antes dos 3 meses, aos 6 meses a aos 12 meses após o trauma).

A fim de obter maiores detalhes a respeito do curso natural dos sintomas depressivos e ansiosos, dividiu-se os doentes de acordo com a gravidade do trauma: moderado (escala de Coma de Glasgow – ECG – pontuação entre 9 e 12) e grave

(ECG pontuação entre 8 e 3). Entretanto, a análise estatística não apontou diferenças entre a gravidade do trauma nas três fases do estudo nem nos sintomas depressivos e ansiosos ao longo do tempo.

Apesar do aumento do número de doentes a um nível mínimo de sintomas depressivos de fase 1 (n= 15) para a fase 2 (n=27), não foi possível encontrar diferença estatística. Possivelmente, a imutabilidade dos sintomas de depressão e ansiedade está relacionada à estagnação de alguns parâmetros de vida do doente, tais como: fatores psicológicos (perda de apoio social e interpessoal, não re-estabelecimento de relações afetivas), perda de emprego e baixa renda, diminuição da auto-estima. Essa hipótese vai ao encontro de achados prévios, que os sintomas depressivos também estão relacionados à falta de afetos positivos e problemas interpessoais, e nível de consciência da deficiência em doentes após o TCE (16). Os autores também mostraram que fatores psicossociais diminuídos, mesmo antes do trauma, são preditores para o desenvolvimento de depressão nos doentes após o trauma (16).

Os resultados na literatura acerca da taxa de depressão e ansiedade em doentes com TCE são controversos. Alguns estudos relataram diminuição da depressão ao longo do tempo (16, 157, 258, 259) e que o diagnóstico de depressão é prevalente nas fases iniciais do trauma (16, 157). Entretanto, esses resultados precisam ser analisados com precaução. Autores indicaram diminuição da depressão após o TCE, porém eles realizaram o seguimento em intervalos de 12 meses (258). De forma semelhante, Dikmen et al. (16) avaliaram os sintomas depressivos por meio da escala Centro de Estudos Epidemiológicos de Depressão (CES-D) no primeiro mês após o trauma, aos 6 meses, 12 meses e 3-5 anos após o trauma. Os resultados mostraram diminuição de sintomas depressivos no primeiro ano após o trauma, havendo uma estagnação dos sintomas, atingindo um platô após o primeiro ano. Esse estudo apontou que a condição de trabalho instável, baixo nível educacional e abuso de álcool foram preditores significativos para não melhora dos sintomas depressivos ao longo do tempo (16). Trabalhos prévios indicaram que o nível educacional do doente é preditor importante para o desenvolvimento da depressão após o TCE (16, 260).

Por outro lado, Forslund et al. (261) avaliaram a qualidade de vida de doentes com TCE as 12 e 24 meses após o trauma e observaram aumento de 28% para 34% a frequência de depressão utilizando o inventário de Beck. Além disso, o trabalho de meta-análise mostrou aumento de diagnóstico depressivo nos primeiros 5 anos depois de o TCE (de 21% para 43%), (19). Outros estudos que avaliaram o estado de ansiedade de doentes com TCE ao longo do tempo, também não observaram mudanças significativas (191). Assim, estudos focados no diagnóstico de depressão, verificaram que a frequência de depressão nessa população varia consideravelmente (de 9% para 67%), devido tanto ao tipo de instrumento escolhido quanto à metodologia no estudo (19).

Possivelmente a LAD tem um curso diferente para o desenvolvimento dos transtornos psiquiátricos quando comparado ao TCE geral. Estudos demonstraram que a LAD tem diferenças clínico-patológicas distintas em comparação com outras lesões fechadas (262). Além disso, o resultado clínico final do TCE fechado está mais relacionado à etiologia axonal difusa mais do que a extensão da lesão focal (262). Dessa forma não foi possível observar alteração nos sintomas psiquiátricos ao longo do tempo, conforme apresentado anteriormente para um grupo heterogêneo de TCE (16, 157, 258, 259). Entretanto, os resultados do presente estudo concordam com estudos de outros achados cuja prevalência de sintomas depressivos pós TCE é de 27% (155, 263).

Curiosamente, os resultados demonstraram que a gravidade do trauma não desempenha um papel importante na frequência dos sintomas depressivos e ansiosos. Esses resultados coincidem com estudos anteriores em que até mesmo pequenas lesões podem ter implicações funcionais importantes, apesar da gravidade da lesão cerebral, aumentando o risco para o desenvolvimento de um distúrbio psiquiátrico (153). Por outro lado, alguns autores defendem que a lesão mais grave pode causar uma função cognitiva incapacitante, levando à redução da auto-percepção e detecção de uma síndrome psiquiátrica (18). Lesão leve pode ser difusa e não-específica e acarretar em manifestação clínica semelhante ao distúrbio psiquiátrico (18). Desta forma, o gradiente biológico da doença psiquiátrica é um desafio a ser mensurado (18). A extensão da lesão, sua localização e a partir daí as

sequelas tanto cognitivas quanto psiquiátricas após o TCE torna-se um desafio na área clínica e extenso campo de pesquisa.

Assim, compreender o curso natural de um trauma específico, tal como a LAD, e ter noção de prognóstico clínico a fim de orientar de maneira adequada o doente e seus familiares a respeito do prognóstico clínico e as possibilidades de intervenção. Verificou-se que a expectativa superestimada de recuperação é uma das questões mais importantes da família e do doente. A relevância clínica do presente estudo foi descrever o curso natural dos sintomas depressivos em doentes com LAD, já que doentes com TCE têm a probabilidade oito vezes maior de desenvolver depressão do que pessoas da comunidade em geral (19). Também não há consenso sobre o impacto da depressão pré-mórbida e a frequência destes sintomas após o trauma (153).

Um dado importante consiste que algumas comparações com estudos anteriores parecem ser difíceis, uma vez que os instrumentos utilizados e o tempo de avaliação são variáveis. Os critérios de inclusão e exclusão para os doentes são heterogêneos. Muitos estudos não levam em consideração a gravidade da lesão e o tipo de TCE, o que pode diminuir a generalização com os resultados (TCE-LAD).

Apesar da pontuação dos sintomas depressivos não indicarem declínio significativo, clinicamente alguns fatores são importantes de serem analisados. Os resultados mostraram diminuição da pontuação de sobrecarga do cuidador aos seis meses após o trauma e observou-se consistência no número de doentes que passaram para a classificação mínima para sintomas depressivos, como mencionado anteriormente. No entanto, não foi possível confirmar a nossa hipótese de que a melhora na depressão clínica leva a uma diminuição do nível de sobrecarga dos cuidadores. Desta forma, hipotetiza-se que a estagnação na vida do doente, por conseguinte, na vida familiar, pode ser responsável por conduzir essa sobrecarga. Essa hipótese está de acordo com a literatura anterior, nas quais as características dos doentes impactam o nível de carga do cuidador (264).

O estabelecimento de uma relação causal entre o TCE e transtornos psiquiátricos é importante em termos do entendimento para elucidar a possível

sequela do TCE, e que também irá auxiliar no entendimento da patogênese da doença de forma mais geral e o resultado pós TCE (153).

Como este grupo de estudo consistiu de doentes ambulatoriais LAD de um hospital universitário no Brasil, os resultados devem ser comparados com outros estudos com cautela. Por exemplo, no Brasil, o principal mecanismo de trauma é acidentes de veículos, já na Finlândia, cerca de 60% dos mecanismos de traumas são relacionados a quedas (265), além das diferenças educacionais e socioeconômicas, nas quais é sabido serem importantes para o prognóstico do doente com TCE (16, 260).

Estudos demonstraram que regiões pré-límbicas, região medial do córtex pré-frontal e córtex pré-frontal dorsolateral, responsáveis pelas atividades de alta-complexidade, são mediadas pelo excesso de inibidores de GABA após o trauma em (247), contribuindo para déficits na memória operacional em animais (266). Em humanos, esse desbalanço pode estar relacionado à labilidade emocional, irritabilidade e falha no controle inibitório, comportamentos esses comuns em doentes após o trauma (94, 267). A instabilidade emocional, também conhecida como mudanças rápidas de humor, pode ocorrer a partir de lesões em áreas como o córtex pré-frontal, o córtex cingulado anterior e o córtex insular, que são regiões relacionadas ao sistema límbico, principalmente a amígdala, que regulam as experiências emocionais, acarretando em risadas e choros patológicos após o TCE (268). Apesar de não termos essas medidas avaliadas quantitativamente, qualitativamente observou-se que esses comportamentos são muitas vezes motivos de vergonha e constrangimento tanto do doente quanto de familiares, dificultando ainda mais no processo de reabilitação e de ressocialização desse doente.

O presente estudo tem várias limitações. O primeiro é o grande número de dados omissos referentes ao ZBI, respondido pelos cuidadores (normalmente as mães ou esposas), em particular na fase 3 (12 meses após a lesão). Isso aconteceu porque os doentes foram capazes de comparecerem ao ambulatório para avaliação sozinhos, verificando maior independência e funcionalidade desses doentes ao longo do tempo. Esta informação importante deve ser considerada, uma vez que aqueles que necessitaram de cuidadores durante as visitas, provavelmente, foram os doentes mais dependentes, e consequentemente, os cuidadores eram

possivelmente mais sobrecarregado. Assim, pode ser um viés importante relacionados ao cuidador do que responderam os questionários, especialmente na última visita de acompanhamento. A segunda limitação está *relacionada à omissão* de dados das escalas que avaliaram os sintomas depressivos e ansiosos na fase 1, a fase inicial após o trauma. Nesta fase, cerca de um terço dos doentes não foram capazes de compreender e responder as escalas com segurança. Eles estavam confusos, desorientados, apresentavam graves problemas de memória que prejudicariam na fidedignidade das respostas. No entanto, esses doentes não foram excluídos do estudo. A terceira limitação foi a escolha das escalas. O IDATE não está na lista de recomendações do *Common Data Elements* (CDE), (128). No entanto, decidimos incluir a escala conforme literatura prévia (227, 269-271), pela facilidade de compreensão da escala e menor tempo de aplicação (177). Outra limitação do presente estudo consiste no BDI ser um questionário de auto-relato. Apesar pertencer à lista de sugestões do CDE para avaliar os sintomas depressivos de doentes com TCE (128), muitos desses doentes, especialmente com lesões graves, podem não ser consciência de suas deficiências, resultando em menor estimativa de seus sintomas (18). Durante a aplicação deste protocolo, o examinador procurou estar ciente das respostas do doente e de seu nível de compreensão, especialmente nas fases iniciais após o trauma.

6.5. Qualidade de vida dos doentes com lesão axonal difusa

Medidas de qualidade de vida (QV) são essenciais para qualificar a sobrecarga de doentes com TCE. A escala Qualidade de Vida (SF-36) é a mais utilizada devido alta prevalência de problemas de saúde no primeiro ano após o trauma (272) e é sugerida pelo *Common Data Elements* para avaliação de doentes com TCE (128). Segundo a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), QV refere-se à percepção individual de sua posição na vida no contexto cultural e de sistema de valores nas quais as pessoas vivem, seus objetivos, expectativas e preocupações. Consiste numa gama de conceitos aceitos que afetam a saúde, o

estado psicológico, o nível de independência, as relações sociais, as crenças, as relações do doente com o ambiente de maneira complexa. A partir dessa definição, torna-se claro que o principal fator da QV do doente é sua percepção funcional e emocional (272). Dessa forma, medida de QV é importante pelo fato do doente com TCE passar por diversos prejuízos, tanto transitórios quanto permanentes, e a QV pode indicar a percepção de recuperação do doente após a lesão (272).

No presente estudo, verificou-se melhora em praticamente todos os índices abordados pela escala ao longo de 12 meses de acompanhamento: capacidade funcional, estado geral de saúde, aspectos físicos, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Esses resultados concordam com a literatura prévia que mostrou melhora em todos os domínios do SF-36 quando comparado 6 meses e 12 meses após o trauma (273, 274). O único fator em nosso estudo que não indicou diferença ao longo do tempo foi o componente Dor e tendência à significância no domínio Saúde Mental. De maneira divergente dos resultados atuais, Forslund et al. (257) avaliaram a QV utilizando a escala SF-36 em doentes com TCE moderado e grave aos 12 e 24 meses após o trauma. Eles verificaram que não houve diferença na pontuação média da escala ao longo do tempo (261).

Ao comparar as pontuações dos oito índices da escala SF-36 com os dados normativos (275), observou-se que a amostra do presente estudo apresentou resultados considerados abaixo da média ($z\text{-score} < -2,0$) nos índices: capacidade funcional, aspectos físicos, vitalidade, aspectos sociais e aspectos emocionais. Esses resultados coincidem com os achados da literatura previa, nas quais indicaram que doentes com TCE apresentam pontuações mais baixas do que a população geral (276-278). Apesar da melhora observada ao longo do tempo, com aumento das pontuações em diversos índices da escala SF-36, observou-se que continuavam abaixo do esperado, confirmando achados da literatura (261). Além do mais, resultados de estudos prévios mostraram que doentes com TCE relatam dores gerais pelo corpo e dores de cabeça crônica (279-281), impactando dessa forma a sua QV e funcionalidade.

O índice do SF-36 que apresentou pontuações mais rebaixadas quando se comparou com os dados normativos (275) foram os Aspectos Físicos na fase inicial

(média = 28 pontos de 100), mas observou-se melhora significativa ao longo do tempo, apresentando pontuação média = 56,9 na fase 3 (12 meses após o trauma), mas ainda sim abaixo do esperado para a população. Esse fato está possivelmente relacionada ao fato do doente ser jovem e em idade produtiva. Os meses iniciais pós-trauma (especialmente pós trauma moderado e grave), os doentes sentem-se impotentes, fragilizados e dependentes de seus familiares, tornando a percepção de autonomia e capacidade física muito rebaixada. Esses resultados também coincidem com a literatura prévia, na qual observaram pontuações média entre 40 e 45 aos 6 meses após TCE moderado e grave e médias entre 51 e 57 após 12 meses (273). Os autores observaram que doentes com traumas graves apresentaram algumas pontuações acima dos doentes com trauma moderado. Segundo eles, esses doentes percebem suas dificuldades como sendo menos importantes ou impactantes (273).

O índice de QV pode variar por vários fatores, incluindo presença de depressão, gravidade do trauma, tempo de lesão e outras comorbidades (278). Foram selecionados para o presente estudo dois índices do questionário SF-36, Aspectos Emocionais e Saúde Mental, para correlacionar com a pontuação no BDI, que avalia sintomas depressivos, e IDATE, para sintomas ansiosos. Verificou-se correlação moderada entre os aspectos emocionais e os sintomas depressivos na fase 3 (12 meses após o trauma) e sintomas ansiosos na fase 1 (até 3 meses após o trauma). Esses resultados indicam que quanto menor a pontuação nas escalas de depressão e ansiedade, maiores as pontuações no índice aspectos emocionais da escala SF-36. Quando se analisou o índice de saúde mental do SF-36, também observou-se correlação moderada com os sintomas depressivos nas fases 1 e 3 e com sintomas ansiosos na fase 3. Da mesma maneira, verificou-se que menores as pontuações nas escalas de ansiedade e depressão, maior pontuação no índice saúde mental. Apesar de não se observar diferenças nos sintomas de depressão e ansiedade ao longo do tempo, a correlação entre as medidas dos aspectos emocionais e saúde mental nos oferecem fortes indicativos de que o doente conseguiu observar uma melhora em seu estado mental de maneira subjetiva. Esse parece ser indicativo de que há associação entre a melhora de alguns aspectos cognitivos com a percepção de melhora funcional global (em praticamente todos os

índices da escala SF-36). Possivelmente após 12 meses do trauma, o doente foi capaz de sentir-se mais hábil emocionalmente e fisicamente para realizar atividades que no início do trauma o impediam. Qualitativamente percebeu-se que muitos doentes voltaram a trabalhar e dentro das limitações conseguiram se reestabeler em suas novas rotinas, tornando-se assim mais confiante e com percepção mais positiva de sua própria vida. Porém esses dados não foram computados de maneira quantitativos para comprovar essa hipótese. Adicionalmente, estudo prévio indicou não haver diferenças significativas entre gêneros e *status* matrimonial nas respostas de doentes com TCE na escala SF-36 (261).

De forma geral, a literatura mostrou melhora na QV de doentes com TCE no primeiro ano após o trauma (273, 274), atingindo estabilidade a partir do segundo ano do trauma (261, 282). Da mesma forma que os nossos achados, estudo prévio não encontrou diferenças entre a gravidade do trauma (moderado e grave) e os índices da escala SF-36 (261). Os autores apontaram a importância da integração social como um fator preditor de maiores pontuações na escala de QV (261)

Esses resultados colocam em xeque alguns pontos da discussão anterior, na qual se questionou a percepção dos doentes frente as suas reais dificuldades. Apesar de não obter melhora dos sintomas ansiosos e depressivos ao longo do tempo, observou-se melhora na QV do doente. Além do mais, esses resultados se correlacionam com ansiedade e depressão, especialmente 12 meses após o trauma. Os resultados também vão ao encontro com a melhora nas pontuações em alguns aspectos cognitivos. Estudo sugeriu que morar sozinho e sofrer de outras doenças crônicas foram preditores para maiores pontuações na escala BDI que avalia os sintomas depressivos e menores pontuações na QV de doentes com TCE (278).

Dessa forma, acredita-se que a QV é uma medida importante de ser avaliada em doentes com TCE e análises pormenores podem ser realizadas na amostra LAD a fim de identificar outros preditores e definir variáveis que podem diferenciar doentes com LAD de outras formas de TCE.

7. Conclusões

- 1- Verificou-se que houve melhora significativa da memória episódica tanto verbal quanto visuoespacial e dos processos atencionais (atenção sustentada, alternada e seletiva) dos doentes avaliados 6 meses e 12 meses após o trauma.
- 2- Observou-se melhora ao longo do tempo em praticamente todos os índices de QV avaliados pelo SF-36.
- 3- Constatou-se que não houve diferença nos resultados dos testes que avaliaram a sobrecarga do cuidador na fase inicial, 6 meses e 12 meses após o trauma.
- 4- Observou-se que não houve diferença nos resultados dos testes que avaliaram sintomas depressivos (BDI) na fase inicial, 6 meses e 12 meses após o trauma.
- 5- Observou-se que não houve diferença nos resultados dos testes que avaliaram sintomas de ansiedade-estado (IDATE-Estado) na fase inicial, 6 meses e 12 meses após o trauma.
- 6- A gravidade do trauma não foi preditora para praticamente nenhuma medida analisada, tanto cognitiva quanto de humor.

1. Nitrini R, Bacheschi LA. A neurologia que todo médico deve saber: Maltese; 1991.
2. Bacheschi LA, Nitrini R. A neurologia que todo médico deve saber. Parte II Capítulo. 2003;14:297-313.
3. de Souza CAC. Neuropsiquiatria dos traumatismos craneioencefálicos: Revinter; 2003.
4. Spanholi LE. Efeitos neuropsicológicos do traumatismo cranioencefálico. Publicado em. 2008;16:28.
5. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position statement: definition of traumatic brain injury. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2010;91(11):1637-40.
6. Corso P, Finkelstein E, Miller T, Fiebelkorn I, Zaloshnja E. Incidence and lifetime costs of injuries in the United States. Injury prevention : journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention. 2015;21(6):434-40.
7. Melo JRT, Silva RAd, Moreira Jr ED. Characteristics of patients with head injury at Salvador City (Bahia-Brazil). Arquivos De Neuro-Psiquiatria. 2004;62(3A):711-5.
8. Sousa RMCd, Koizumi MS, Calil AM, Grossi SAA, Chaib L. A gravidade do trauma em vítimas de traumatismo crânio-encefálico avaliada pelo manual AIS/90 e mapas CAIS/85. Rev Lat Am Enfermagem. 1998;6(1):41-51.
9. Segato L, Andrade A, Vasconcellos DIC, Matias TS, Rolim MKSB. Ocorrência e controle do estresse em gestantes sedentárias e fisicamente ativas-DOI: 10.4025/reveducfis. v20i1. 6062. Revista da Educação Física/UEM. 2009;20(1):121-9.
10. Gennarelli TA, Spielman GM, Langfitt TW, Gildenberg PL, Harrington T, Jane JA, et al. Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury: a multicenter study using a new classification system. Journal of Neurosurgery. 1982;56(1):26-32.
11. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Widespread Tau and Amyloid-Beta Pathology Many Years After a Single Traumatic Brain Injury in Humans. Brain Pathology. 2012;22(2):142-9.
12. Kato T, Nakayama N, Yasokawa Y, Okumura A, Shinoda J, Iwama T. Statistical image analysis of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment following diffuse traumatic brain injury. Journal of Neurotrauma. 2007;24(6):919-26.
13. Warner MA, de la Plata CM, Spence J, Wang JY, Harper C, Moore C, et al. Assessing Spatial Relationships between Axonal Integrity, Regional Brain Volumes, and Neuropsychological Outcomes after Traumatic Axonal Injury. Journal of Neurotrauma. 2010;27(12):2121-30.
14. Lezak MD. Neuropsychological assessment: Oxford university press; 2004.
15. Andrade AFd, Paiva WS, Amorim RLOd, Figueiredo EG, Rusafa Neto E, Teixeira MJ. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. Revista da Associação Médica Brasileira. 2009;55:75-81.
16. Dikmen SS, Bombardier CH, Machamer JE, Fann JR, Temkin NR. Natural history of depression in traumatic brain injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2004;85(9):1457-64.
17. Hesdorffer DC, Rauch SL, Tamminga CA. Long-term Psychiatric Outcomes Following Traumatic Brain Injury: A Review of the Literature. Journal of Head Trauma Rehabilitation. 2009;24(6):452-9.

18. Rogers JM, Read CA. Psychiatric comorbidity following traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2007;21(13-14):1321-33.
19. Osborn AJ, Mathias JL, Fairweather-Schmidt AK. Depression following adult, non-penetrating traumatic brain injury: A meta-analysis examining methodological variables and sample characteristics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014;47:1-15.
20. Mak AKY, Wong MMC, Han SH, Lee TMC. Gray matter reduction associated with emotion regulation in female outpatients with major depressive disorder: A voxel-based morphometry study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2009;33(7):1184-90.
21. Kronenberg G, van Elst LT, Regen F, Deuschle M, Heuser I, Colla M. Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2009;43(13):1112-7.
22. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386(6627):824-7.
23. Lima DPD, Simao C, Abib SDV, de Figueiredo LFP. Quality of life and neuropsychological changes in mild head trauma - Late analysis and correlation with S100B protein and cranial CT scan performed at hospital admission. *Injury-International Journal of the Care of the Injured*. 2008;39(5):604-11.
24. Settervall CHC, de Sousa RMC. Glasgow Coma Scale and quality of life after traumatic brain injury. *Acta Paulista De Enfermagem*. 2012;25(3):364-70.
25. Vieira RDA, Hora EC, de Oliveira DV, Ribeiro MDD, de Sousa RMC. Quality of life of victims of traumatic brain injury six months after the trauma. *Revista Latino-Americana De Enfermagem*. 2013;21(4):868-75.
26. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests administration norms and commentary. 2nd, editor. New York: Oxford University Press; 1998.
27. Adams JH, Graham D, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Annals of neurology*. 1982;12(6):557-63.
28. Denny-Brown D, Russell WR. Experimental cerebral concussion. *Brain*. 1941;64:93-164.
29. Windle WF, Groat RA, Fox CA. Experimental structural alterations in the brain during and after concussion. *Surg Gynecol and Obstet*. 1944;79((6)):561-72.
30. Tedeschi CG. CEREBRAL INJURY BY BLUNT MECHANICAL TRAUMA - SPECIAL REFERENCE TO THE EFFECTS OF REPEATED IMPACTS OF MINIMAL INTENSITY - OBSERVATIONS ON EXPERIMENTAL ANIMALS. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1945;53(5):333-54.
31. Windle WF. DAMAGE TO MYELIN SHEATHS OF THE BRAIN AFTER CONCUSSION. *Anatomical Record*. 1948;100(4):725-.
32. Chason JL, Hardy WG, Webster JE, Gurdjian ES. ALTERATIONS IN CELL STRUCTURE OF THE BRAIN ASSOCIATED WITH EXPERIMENTAL CONCUSSION. *Journal of Neurosurgery*. 1958;15(2):135-9.
33. Strich SJ. DIFFUSE DEGENERATION OF THE CEREBRAL WHITE MATTER IN SEVERE DEMENTIA FOLLOWING HEAD INJURY. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1956;19(3):163-85.

34. Nevin NC. NEUROPATHOLOGICAL CHANGES IN WHITE MATTER FOLLOWING HEAD INJURY. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1967;26(1):77-&.
35. Peerless SJ, Rewcastl.Nb. SHEAR INJURIES OF BRAIN. *Canadian Medical Association Journal*. 1967;96(10):577-&.
36. Adams H, Mitchell DE, Graham D, Doyle D. Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to'primary brain-stem damage'in head injury. *Brain: a journal of neurology*. 1977;100(3):489-502.
37. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Genneralli T. COMPUTED TOMOGRAPHY OF SHEARING INJURIES OF CEREBRAL WHITE MATTER. *Radiology*. 1978;127(2):393-6.
38. Corselli.Ja, Bruton CJ, Freemanb.D. AFTERMATH OF BOXING. *Psychological Medicine*. 1973;3(3):270-303.
39. Graham DI, Adams JH, Gennarelli TA, Thibault LE, Thomson C. DIFFUSE AXONIAL INJURY PRODUCED BY ANGULAR-ACCELERATION IN THE SUBHUMAN PRIMATE. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 1982;8(3):237-.
40. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. DIFFUSE AXONIAL INJURY AND TRAUMATIC COMA IN THE PRIMATE. *Annals of Neurology*. 1982;12(6):564-74.
41. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. DIFFUSE AXONIAL INJURY IN HEAD-INJURY - DEFINITION, DIAGNOSIS AND GRADING. *Histopathology*. 1989;15(1):49-59.
42. Sahuquillo J, Vilalta J, Lamarca J, Rubio E, Rodriguezpazos M, Salva JA. DIFFUSE AXONIAL INJURY AFTER SEVERE HEAD TRAUMA - A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY. *Acta Neurochirurgica*. 1989;101(3-4):149-58.
43. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli T, Graham D, McLellan D. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989;15(1):49-59.
44. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA, Maxwell WL. DIFFUSE AXONIAL INJURY IN NONMISSILE HEAD-INJURY. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1991;54(6):481-3.
45. Erb DE, Povlishock JT. AXONIAL DAMAGE IN SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY - AN EXPERIMENTAL-STUDY IN CAT. *Acta Neuropathologica*. 1988;76(4):347-58.
46. Calil AM. Natureza da lesão e gravidade do trauma segundo qualidade das vítimas de acidentes de trânsito de veículo a motor: Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem; 1997.
47. Delisa JA. Tratado de medicina de reabilitação: princípios e prática: Manole; 2002.
48. Geurts AC, Ribbers GM, Knoop JA, van Limbeek J. Identification of static and dynamic postural instability following traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1996;77(7):639-44.
49. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS - PRACTICAL SCALE. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.
50. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: Diffuse axonal injury [ndash] associated traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2001;82(10):1461-71.

51. Parizel P, Özsarlak Ö, Van Goethem J, Van Den Hauwe L, Dillen C, Verlooy J, et al. Imaging findings in diffuse axonal injury after closed head trauma. *European radiology*. 1998;8(6):960-5.
52. Gentry L, Godersky J, Thompson B, Dunn V. Prospective comparative study of intermediate-field MR and CT in the evaluation of closed head trauma. *American journal of Roentgenology*. 1988;150(3):673-82.
53. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: Diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2001;82(10):1461-71.
54. Bayly P, Cohen T, Leister E, Ajo D, Leuthardt E, Genin G. Deformation of the human brain induced by mild acceleration. *Journal of neurotrauma*. 2005;22(8):845-56.
55. Bayly PV, Black EE, Pedersen RC, Leister EP, Genin GM. In vivo imaging of rapid deformation and strain in an animal model of traumatic brain injury. *Journal of biomechanics*. 2006;39(6):1086-95.
56. Blumbergs PC, Jones NR, North JB. Diffuse axonal injury in head trauma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1989;52(7):838-41.
57. Gennarelli TA, Thibault LE, Graham DI. Diffuse axonal injury: an important form of traumatic brain damage. *The Neuroscientist*. 1998;4(3):202-15.
58. Gennarelli TA, Thibault LE, Graham DI. Diffuse axonal injury: An important form of traumatic brain damage. *Neuroscientist*. 1998;4(3):202-15.
59. Geddes JF, Whitwell HL, Graham DI. Traumatic axonal injury: practical issues for diagnosis in medicolegal cases. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2000;26(2):105-16.
60. Povlishock JT, Christman CW. THE PATHOBIOLOGY OF TRAUMATICALLY INDUCED AXONIAL INJURY IN ANIMALS AND HUMANS - A REVIEW OF CURRENT THOUGHTS. *Journal of Neurotrauma*. 1995;12(4):555-64.
61. Christman CW, Grady MS, Walker SA, Holloway KL, Povlishock JT. ULTRASTRUCTURAL STUDIES OF DIFFUSE AXONIAL INJURY IN HUMANS. *Journal of Neurotrauma*. 1994;11(2):173-86.
62. Topal NB, Hakyemez B, Erdogan C, Bulut M, Koksall O, Akkose S, et al. MR imaging in the detection of diffuse axonal injury with mild traumatic brain injury. *Neurological research*. 2008;30(9):974-8.
63. Reilly PL. Brain injury: the pathophysiology of the first hours.'Talk and Die revisited'. *Journal of clinical neuroscience*. 2001;8(5):398-403.
64. Graham D, Adams JH, Nicoll J, Maxwell W, Gennarelli T. The nature, distribution and causes of traumatic brain injury. *Brain Pathology*. 1995;5(4):397-406.
65. Jones PA, Andrews P, Midgley S, Anderson SI, Piper IR, Tocher JL, et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 1994;6(1):4-14.
66. Povlishock JT. Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathobiological implications. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 1992;2(1):1-12.
67. Maxwell WL, Domleo A, McColl G, Jafari SS, Graham DI. Post-acute alterations in the axonal cytoskeleton after traumatic axonal injury. *Journal of Neurotrauma*. 2003;20(2):151-68.
68. Loane DJ, Byrnes KR. Role of Microglia in Neurotrauma. *Neurotherapeutics*. 2010;7(4):366-77.

69. Chen XH, Johnson VE, Uryu K, Trojanowski JQ, Smith DH. A Lack of Amyloid beta Plaques Despite Persistent Accumulation of Amyloid beta in Axons of Long-Term Survivors of Traumatic Brain Injury. *Brain Pathology*. 2009;19(2):214-23.
70. Povlishock JT, Buki A, Koizumi H, Stone J, Okonkwo DO. Initiating mechanisms involved in the pathobiology of traumatically induced axonal injury and interventions targeted at blunting their progression. *Current Progress in the Understanding of Secondary Brain Damage from Trauma and Ischemia*. 1999;73:15-20.
71. Jaye A, Johnson VE, Wolf J, Smith DH. TRAUMATIC AXONIAL INJURY CAN INDUCE IMMEDIATE AND PERSISTENT ALTERATIONS IN CALCIUM ACTIVITY, INDUCING NETWORK-WIDE DESYNCHRONIZATION. *Journal of Neurotrauma*. 2013;30(15):A102-A.
72. Wolf JA, Stys PK, Lusardi T, Meaney D, Smith DH. Traumatic axonal injury induces calcium influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(6):1923-30.
73. Nakashima T, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Soeda A, Iwama T. Focal brain glucose hypometabolism in patients with neuropsychologic deficits after diffuse axonal injury. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28(2):236-42.
74. Kawai N, Maeda Y, Kudomi N, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. Focal Neuronal Damage in Patients with Neuropsychological Impairment after Diffuse Traumatic Brain Injury: Evaluation Using C-11-Flumazenil Positron Emission Tomography with Statistical Image Analysis. *Journal of Neurotrauma*. 2010;27(12):2131-8.
75. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2000;12(1):1-47.
76. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal pathology in traumatic brain injury. *Experimental Neurology*. 2013;246:35-43.
77. Gennarelli TA. Mechanisms of brain injury. *The Journal of emergency medicine*. 1992;11:5-11.
78. Graham DI, Clark JC, Adams JH, Gennarelli TA. DIFFUSE AXONIAL INJURY CAUSED BY ASSAULT. *Journal of Clinical Pathology*. 1992;45(9):840-1.
79. Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson CE, Kolster R, Lee H, et al. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain*. 2008;131:3209-21.
80. Mathias JL, Wheaton P. Changes in attention and information-processing speed following severe traumatic brain injury: A meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2007;21(2):212-23.
81. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2004;18(4):621-8.
82. Skandsen T, Finnanger TG, Andersson S, Lydersen S, Brunner JF, Vik A. Cognitive Impairment 3 Months After Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Follow-Up Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010;91(12):1904-13.
83. Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, Leech R, Hawkins PC, Bonnelle V, et al. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain*. 2011;134:449-63.
84. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain*. 1998;121:1013-52.
85. Melo JRT, Oliveira J, Silva RAd, Moreira E. Fatores preditivos do prognóstico em vítimas de trauma cranioencefálico. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:1054-7.

86. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of neurology*. 2003;250(1):1-6.
87. Ruff RM, Camenzuli L, Mueller J. Miserable minority: Emotional risk factors that influence the outcome of a mild traumatic brain injury. *Brain Injury*. 1996;10(8):551-65.
88. Kumral E, Evyapan D, Balkır K, Kutluhan S. Bilateral thalamic infarction. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2001;103(1):35-42.
89. Andrade VM, Santos Fd, Bueno O. Neuropsicologia hoje. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2004;27(1).
90. Willemse-van Son AH, Ribbers GM, Verhagen AP, Stam HJ. Prognostic factors of long-term functioning and productivity after traumatic brain injury: a systematic review of prospective cohort studies. *Clinical Rehabilitation*. 2007;21(11):1024-37.
91. Povlishock JT, Katz DI. Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2005;20(1):76-94.
92. Cicerone KD. Attention deficits and dual task demands after mild traumatic brain injury. *Brain Injury*. 1996;10(2):79-89.
93. Dockree PM, Bellgrove MA, O'Keeffe FM, Moloney P, Aimola L, Carton S, et al. Sustained attention in traumatic brain injury (tbi) and healthy controls: enhanced sensitivity with dual-task load. *Experimental Brain Research*. 2006;168(1-2):218-29.
94. Ponsford JL, Downing MG, Olver J, Ponsford M, Acher R, Carty M, et al. Longitudinal Follow-Up of Patients with Traumatic Brain Injury: Outcome at Two, Five, and Ten Years Post-Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2014;31(1):64-77.
95. Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, Walker CJ, Sweeney JA, Little DM. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain*. 2007;130(10):2508-19.
96. Little D, Kraus M, Joseph J, Geary E, Susmaras T, Zhou X, et al. Thalamic integrity underlies executive dysfunction in traumatic brain injury. *Neurology*. 2010;74(7):558-64.
97. Salmond C, Menon D, Chatfield D, Williams G, Pena A, Sahakian B, et al. Diffusion tensor imaging in chronic head injury survivors: correlations with learning and memory indices. *Neuroimage*. 2006;29(1):117-24.
98. Ziino C, Ponsford J. Selective attention deficits and subjective fatigue following traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2006;20(3):383-90.
99. Sinclair KL, Ponsford JL, Rajaratnam SMW, Anderson C. Sustained attention following traumatic brain injury: Use of the Psychomotor Vigilance Task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2013;35(2):210-24.
100. Spitz G, Maller JJ, O'Sullivan R, Ponsford JL. White Matter Integrity Following Traumatic Brain Injury: The Association with Severity of Injury and Cognitive Functioning. *Brain Topography*. 2013;26(4):648-60.
101. Palacios EM, Sala-Llloch R, Junque C, Fernandez-Espejo D, Roig T, Tormos JM, et al. Long-term declarative memory deficits in diffuse TBI: Correlations with cortical thickness, white matter integrity and hippocampal volume. *Cortex*. 2013;49(3):646-57.
102. Sozda CN, Muir JJ, Springer US, Partovi D, Cole MA. Differential Learning and Memory Performance in OEF/OIF Veterans for Verbal and Visual Material. *Neuropsychology*. 2014;28(3):347-52.
103. Levin HS. MEMORY DEFICIT AFTER CLOSED-HEAD INJURY. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1990;12(1):129-53.

104. Mapou R. Handbook of head trauma - Early-recovery care to recovery. New York: Plenum Press; 2013.
105. Scheid R, Walther KR, Guthke T, Preul C, von Cramon DY. Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Archives of Neurology*. 2006;63(3):418-24.
106. Sanchez-Carrion R, Fernandez-Espejo D, Junque C, Falcon C, Bargallo N, Roig T, et al. A longitudinal fMRI study of working memory in severe TBI patients with diffuse axonal injury. *Neuroimage*. 2008;43(3):421-9.
107. Esbjornsson E, Skoglund T, Sunnerhagen KS. FATIGUE, PSYCHOSOCIAL ADAPTATION AND QUALITY OF LIFE ONE YEAR AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY AND SUSPECTED TRAUMATIC AXONIAL INJURY; EVALUATIONS OF PATIENTS AND RELATIVES: A PILOT STUDY. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2013;45(8):771-7.
108. Shum DHK, Harris D, O'Gorman JG. Effects of severe traumatic brain injury on visual memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2000;22(1):25-39.
109. Brooks DN. RECOGNITION MEMORY, AND HEAD-INJURY. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1974;37(7):794-801.
110. Ashton VL, Donders J, Hoffman NM. Rey Complex Figure Test performance after traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2005;27(1):55-64.
111. Tomaiuolo F, Carlesimo GA, Di Paola M, Petrides M, Fera F, Bonanni R, et al. Gross morphology and morphometric sequelae in the hippocampus, fornix, and corpus callosum of patients with severe non-missile traumatic brain injury without macroscopically detectable lesions: a T1 weighted MRI study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2004;75(9):1314-22.
112. Esbjornsson E, Skoglund T, Mitsis MK, Hofgren C, Larsson J, Sunnerhagen KS. Cognitive impact of traumatic axonal injury (TAI) and return to work. *Brain Injury*. 2013;27(5):521-8.
113. Spitz G, Bigler ED, Abildskov T, Maller JJ, O'Sullivan R, Ponsford JL. Regional cortical volume and cognitive functioning following traumatic brain injury. *Brain and Cognition*. 2013;83(1):34-44.
114. Moein P, Fard SA, Asnaashari A, Baratian H, Barekatin M, Tavakoli N, et al. The effect of Boswellia Serrata on neurorecovery following diffuse axonal injury. *Brain Injury*. 2013;27(12):1454-60.
115. Zaninotto AL, Guirado VMD, Baldivia B, Nunes MD, Amorim RLO, Teixeira MJ, et al. Improvement of verbal fluency in patients with diffuse brain injury over time. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:1155-60.
116. Xiong KL, Zhu YS, Zhang L, Yin ZY, Zhang JN, Qiu MG, et al. White matter integrity and cognition in mild traumatic brain injury following motor vehicle accident. *Brain Research*. 2014;1591:86-92.
117. Costa TL, Zaninotto ALC, Benute GG, De Lucia MCS, Paiva WS, Wagemans J, et al. Perceptual organization deficits in traumatic brain injury patients. *Neuropsychologia*. 2015;78:142-52.
118. Court FA, Hendriks WTJ, MacGillavry HD, Alvarez J, Van Minnen J. Schwann Cell to Axon Transfer of Ribosomes: Toward a Novel Understanding of the Role of Glia in the Nervous System. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(43):11024-9.
119. Coleman M. Axon degeneration mechanisms: Commonality amid diversity. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(11):889-98.

120. Coleman MP, Perry VH. Axon pathology in neurological disease: a neglected therapeutic target. *Trends in Neurosciences*. 2002;25(10):532-7.
121. Tsivilis D, Vann SD, Denby C, Roberts N, Mayes AR, Montaldi D, et al. A disproportionate role for the fornix and mammillary bodies in recall versus recognition memory. *Nature Neuroscience*. 2008;11(7):834-42.
122. Draper K, Ponsford J. Cognitive functioning ten years following traumatic brain injury and rehabilitation. *Neuropsychology*. 2008;22(5):618-25.
123. Salmond CH, Menon DK, Chatfield DA, Williams GB, Pena A, Sahakian BJ, et al. Diffusion tensor imaging in chronic head injury survivors: Correlations with learning and memory indices. *Neuroimage*. 2006;29(1):117-24.
124. Miller BT, D'Esposito M. Searching for "the top" in top-down control. *Neuron*. 2005;48(4):535-8.
125. Haier RJ, Jung RE, Yeo RA, Head K, Alkire MT. Structural brain variation and general intelligence. *Neuroimage*. 2004;23(1):425-33.
126. Liu X, Banich MT, Jacobson BL, Tanabe JL. Common and distinct neural substrates of attentional control in an integrated Simon and spatial Stroop task as assessed by event-related fMRI. *Neuroimage*. 2004;22(3):1097-106.
127. MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*. 2000;288(5472):1835-8.
128. Maas AI, Harrison-Felix CL, Menon D, Adelson PD, Balkin T, Bullock R, et al. Common Data Elements for Traumatic Brain Injury: Recommendations From the Interagency Working Group on Demographics and Clinical Assessment. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010;91(11):1641-9.
129. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience*. 2005;28:377-401.
130. Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004;5(2):97-107.
131. Li SS, Zaninotto AL, Neville IS, Paiva WS, Nunn D, Fregni F. Clinical utility of brain stimulation modalities following traumatic brain injury: current evidence. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;11:1573-86.
132. Mierzwa AJ, Marion CM, Sullivan GM, McDaniel DP, Armstrong RC. Components of Myelin Damage and Repair in the Progression of White Matter Pathology After Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2015;74(3):218-32.
133. Algattas H, Huang JH. Traumatic Brain Injury Pathophysiology and Treatments: Early, Intermediate, and Late Phases Post-Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(1):309-41.
134. Bashir S, Vernet M, Yoo WK, Mizrahi I, Theoret H, Pascual-Leone A. Changes in cortical plasticity after mild traumatic brain injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2012;30(4):277-82.
135. Tang-Schomer MD, Johnson VE, Baas PW, Stewart W, Smith DH. Partial interruption of axonal transport due to microtubule breakage accounts for the formation of periodic varicosities after traumatic axonal injury. *Experimental Neurology*. 2012;233(1):364-72.
136. Stablum F, Leonardi G, Mazzoldi M, Umiltà C, Morra S. ATTENTION AND CONTROL DEFICITS FOLLOWING CLOSED-HEAD INJURY. *Cortex*. 1994;30(4):603-18.

137. Donders J, Strong CAH. Clinical Utility of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition After Traumatic Brain Injury. *Assessment*. 2015;22(1):17-22.
138. Perlstein WM, Cole MA, Demery JA, Seignourel PJ, Dixit NK, Larson MJ, et al. Parametric manipulation of working memory load in traumatic brain injury: Behavioral and neural correlates. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2004;10(5):724-41.
139. Green REA, Colella B, Maller JJ, Bayley M, Glazer J, Mikulis DJ. Scale and pattern of atrophy in the chronic stages of moderate-severe TBI. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014;8.
140. Armstrong RC, Mierzwa AJ, Marion CM, Sullivan GM. White matter involvement after TBI: Clues to axon and myelin repair capacity. *Experimental Neurology*. 2016;275:328-33.
141. Riggio S. Traumatic Brain Injury and Its Neurobehavioral Sequelae. *Psychiatric Clinics of North America*. 2010;33(4):807-+.
142. Arciniegas DB, Wortzel HS. Emotional and Behavioral Dyscontrol After Traumatic Brain Injury. *Psychiatric Clinics of North America*. 2014;37(1):31-+.
143. Ponsford J, Cameron P, Fitzgerald M, Grant M, Mikocka-Walus A. Long-Term Outcomes after Uncomplicated Mild Traumatic Brain Injury: A Comparison with Trauma Controls. *Journal of Neurotrauma*. 2011;28(6):937-46.
144. Pandey DK, Yadav SK, Mahesh R, Rajkumar R. Depression-like and anxiety-like behavioural aftermaths of impact accelerated traumatic brain injury in rats: A model of comorbid depression and anxiety? *Behavioural Brain Research*. 2009;205(2):436-42.
145. Kreutzer JS, Seel RT, Gourley E. The prevalence and symptom rates of depression after traumatic brain injury: a comprehensive examination. *Brain Injury*. 2001;15(7):563-76.
146. Rapoport MJ. Depression Following Traumatic Brain Injury Epidemiology, Risk Factors and Management. *Cns Drugs*. 2012;26(2):111-21.
147. Seel RT, Macciocchi S, Kreutzer JS. Clinical Considerations for the Diagnosis of Major Depression After Moderate to Severe TBI. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2010;25(2):99-112.
148. Drevets WC, Ongur D, Price JL. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Molecular Psychiatry*. 1998;3(3):220-6.
149. Levin HS, McCauley SR, Josic CP, Boake C, Brown SA, Goodman HS, et al. Predicting depression following mild traumatic brain injury. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(5):523-8.
150. Rochat L, Ammann J, Mayer E, Annoni JM, Van der Linden M. Executive disorders and perceived socio-emotional changes after traumatic brain injury. *Journal of Neuropsychology*. 2009;3:213-27.
151. Fann JR, Hart T, Schomer KG. Treatment for Depression after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Journal of Neurotrauma*. 2009;26(12):2383-402.
152. Fann JR, Katon WJ, Uomoto JM, Esselman PC. PSYCHIATRIC-DISORDERS AND FUNCTIONAL DISABILITY IN OUTPATIENTS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURIES. *American Journal of Psychiatry*. 1995;152(10):1493-9.
153. van Reekum R, Cohen T, Wong J. Can traumatic brain injury cause psychiatric disorders? *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2000;12(3):316-27.

154. GomezHernandez R, Max JE, Kosier T, Paradiso S, Robinson RG. Social impairment and depression after traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1997;78(12):1321-6.
155. Rapoport MJ, McCullagh S, Shammi P, Feinstein A. Cognitive impairment associated with major depression following mild and moderate traumatic brain injury. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2005;17(1):61-5.
156. Ashman TA, Cantor JB, Gordon WA, Spielman L, Flanagan S, Ginsberg A, et al. A Randomized Controlled Trial of Sertraline for the Treatment of Depression in Persons With Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2009;90(5):733-40.
157. Bombardier CH, Fann JR, Temkin NR, Esselman PC, Barber J, Dikmen SS. Rates of Major Depressive Disorder and Clinical Outcomes Following Traumatic Brain Injury. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2010;303(19):1938-45.
158. Bombardier CH, Fann JR, Temkin NR, Esselman PC, Barber J, Dikmen SS. Rates of major depressive disorder and clinical outcomes following traumatic brain injury. *Jama*. 2010;303(19):1938-45.
159. Pagulayan KF, Hoffman JM, Temkin NR, Machamer JE, Dikmen SS. Functional Limitations and Depression After Traumatic Brain Injury: Examination of the Temporal Relationship. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008;89(10):1887-92.
160. Hudak A, Warner M, de la Plata CM, Moore C, Harper C, Diaz-Arrastia R. Brain morphometry changes and depressive symptoms after traumatic brain injury. *Psychiatry Research-Neuroimaging*. 2011;191(3):160-5.
161. Koponen S, Taiminen T, Kurki T, Portin R, Isoniemi H, Himanen L, et al. MRI findings and Axis I and II psychiatric disorders after traumatic brain injury: A 30-year retrospective follow-up study. *Psychiatry Research-Neuroimaging*. 2006;146(3):263-70.
162. McCauley SR, Boake C, Levin HS, Contant CF, Song JX. Postconcussional disorder following mild to moderate traumatic brain injury: anxiety, depression, and social support as risk factors and comorbidities. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2001;23(6):792-808.
163. McCrea M. Mild traumatic brain injury and postconcussion syndrome: The new evidence base for diagnosis and treatment: Oxford University Press; 2008.
164. Silver J, McAllister T, Arciniegas D. Depression and cognitive complaints following mild traumatic brain injury. *American Journal of Psychiatry*. 2009;166(6):653-61.
165. Silva MB, Asa SKdP, deSanta-Maria NN, Zanella ÉM, Favero FM, Fukujima MM, et al. Analise dos instrumentos de avaliacao na miopatia. *Revista Ciencias*. 2006;14(2):29-43.
166. Lehman AF. Measures of quality of life among persons with severe and persistent mental disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 1996;31(2):78-88.
167. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. New England Medical Center Hospital: Health Institute; 1993.
168. Emanuelson I, Andersson Holmkvist E, Björklund R, Stålhammar D. Quality of life and post-concussion symptoms in adults after mild traumatic brain injury: a population-based study in western Sweden. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2003;108(5):332-8.

169. Wilde EA, Whiteneck GG, Bogner J, Bushnik T, Cifu DX, Dikmen S, et al. Recommendations for the Use of Common Outcome Measures in Traumatic Brain Injury Research. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010;91(11):1650-60.
170. Livingston LA, Kennedy RE, Marwitz JH, Arango-Lasprilla JC, Rapport LJ, Bushnik T, et al. Predictors of family caregivers' life satisfaction after traumatic brain injury at one and two years post-injury: A longitudinal multi-center investigation. *Neurorehabilitation*. 2010;27(1):73-81.
171. Siegert RJ, Jackson DM, Tennant A, Turner-Stokes L. FACTOR ANALYSIS AND RASCH ANALYSIS OF THE ZARIT BURDEN INTERVIEW FOR ACQUIRED BRAIN INJURY CARER RESEARCH. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2010;42(4):302-9.
172. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinao I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36 questionnaire: A reliable and valid quality of life outcome measure. *Arthritis and Rheumatism*. 1997;40(9):489-.
173. Zarit SH, Reever KE, Bachpeterson J. RELATIVES OF THE IMPAIRED ELDERLY - CORRELATES OF FEELINGS OF BURDEN. *Gerontologist*. 1980;20(6):649-55.
174. Taub A, Andreoli SB, Bertolucci PH. Dementia caregiver burden: reliability of the Brazilian version of the Zarit caregiver burden interview. *Cadernos de saude publica*. 2004;20(2):372-6.
175. Beck AT, Erbaugh J, Ward CH, Mock J, Mendelsohn M. AN INVENTORY FOR MEASURING DEPRESSION. *Archives of General Psychiatry*. 1961;4(6):561-&.
176. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory in Brazilian subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1996;29(4):453-7.
177. Spielberger CD, Vagg PR, Barker LR, Donham GW, Westberry LG. The factor structure of the State-Trait Anxiety Inventory. *Stress and Anxiety*. Spielberger GSC, editor. Washington, DC: Hemisphere; 1980.
178. Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, Brandt J. Hopkins Verbal Learning Test Revised: Normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *Clinical Neuropsychologist*. 1998;12(1):43-55.
179. Nascimento E, Figueiredo VL. Escala de Inteligência Weschler para Adultos - manual técnico. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005.
180. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch Psychol*. 1941:286-340.
181. Rey A. Figuras complexas de Rey - Manual: Casa do Psicologo; 2010.
182. Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL, Jenike MA. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*. 1999;45(7):905-16.
183. Coutinho ACAdM, Nascimento E. Formas abreviadas do WAIS-III para a avaliacao da inteligencia. *Avaliacao Psicologica*. 2010;9(1):25-33.
184. Ringe WK, Saine KC, Lacritz LH, Hynan LS, Cullum CM. Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Assessment*. 2002;9(3):254-60.
185. Geary EK, Kraus MF, Pliskin NH, Little DM. Verbal learning differences in chronic mild traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2010;16(3):506-16.
186. Bell KR, Temkin NR, Esselman PC, Doctor JN, Bombardier CH, Fraser RT, et al. The effect of a scheduled telephone intervention on outcome after moderate to

severe traumatic brain injury: A randomized trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005;86(5):851-6.

187. Cicerone KD, Mott T, Azulay J, Sharlow-Galella MA, Ellmo WJ, Paradise S, et al. A Randomized Controlled Trial of Holistic Neuropsychologic Rehabilitation After Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008;89(12):2239-49.

188. Vanderploeg RD, Schwab K, Walker WC, Fraser JA, Sigford BJ, Date ES, et al. Rehabilitation of Traumatic Brain Injury in Active Duty Military Personnel and Veterans: Defense and Veterans Brain Injury Center Randomized Controlled Trial of Two Rehabilitation Approaches. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008;89(12):2227-38.

189. Andelic N, Bautz-Holter E, Ronning P, Olafsen K, Sigurdardottir S, Schanke AK, et al. Does an Early Onset and Continuous Chain of Rehabilitation Improve the Long-Term Functional Outcome of Patients with Severe Traumatic Brain Injury? *Journal of Neurotrauma*. 2012;29(1):66-74.

190. Kashluba S, Hanks RA, Casey JE, Millis SR. Neuropsychologic and functional outcome after complicated mild traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008;89(5):904-11.

191. Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, Alexander AL, Dempsey RJ, Rowley HA, et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *Neuroimage*. 2008;42(2):503-14.

192. Widaman KF. USING MULTIVARIATE STATISTICS - TABACHNICK, BG, FIDELL, LS. *Applied Psychological Measurement*. 1984;8(1):119-20.

193. AL Z, M F, WS P. *Clinical trial in neurology*. 1 ed: Elsevier; in press.

194. Xiao GM, Wei J, Yan WQ, Wang WM, Lu ZH. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Critical Care*. 2008;12(2).

195. Bulger EM, May S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD, Tisherman SA, et al. Out-of-Hospital Hypertonic Resuscitation Following Severe Traumatic Brain Injury A Randomized Controlled Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2010;304(13):1455-64.

196. Yurkewicz L, Weaver J, Bullock MR, Marshall LF. The effect of the selective NMDA receptor antagonist traxoprodil in the treatment of traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2005;22(12):1428-43.

197. Maas AIR, Murray G, Henney H, Kassem N, Legrand V, Mangelus M, et al. Efficacy and safety of dexamethasone in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurology*. 2006;5(1):38-45.

198. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Wolfe R, Ponsford J, Davies A, et al. Early decompressive craniectomy for patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension - A pilot randomized trial. *Journal of Critical Care*. 2008;23(3):387-93.

199. Sakellaris G, Kotsiou M, Tamiolaki M, Kalostos G, Tsapaki E, Spanaki M, et al. Prevention of complications related to traumatic brain injury in children and adolescents with creatine administration: An open label randomized pilot study. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care*. 2006;61(2):322-9.

200. Ouellet MC, Morin CM, Lavoie A. Volunteer Work and Psychological Health Following Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2009;24(4):262-71.

201. Adelson PD, Wisniewski SR, Beca J, Brown SD, Bell M, Muizelaar JP, et al. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2013;12(6):546-53.
202. Tiersky LA, Anselmi V, Johnston MV, Kurtyka J, Roosen E, Schwartz T, et al. A trial of neuropsychologic rehabilitation in mild-spectrum traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005;86(8):1565-74.
203. Rivera PA, Elliott TR, Berry JW, Grant JS. Problem-solving training for family caregivers of persons with traumatic brain injuries: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008;89(5):931-41.
204. Bombardier CH, Bell KR, Temkin NR, Fann JR, Hoffman J, Dikmen S. The Efficacy of a Scheduled Telephone Intervention for Ameliorating Depressive Symptoms During the First Year After Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2009;24(4):230-8.
205. Wade SL, Walz NC, Carey JC, Williams KM. Preliminary Efficacy of a Web-Based Family Problem-Solving Treatment Program for Adolescents With Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2008;23(6):369-77.
206. Dahlberg CA, Cusick CP, Hawley LA, Newman JK, Morey CE, Harrison-Felix CL, et al. Treatment efficacy of social communication skills training after traumatic brain injury: A randomized treatment and deferred treatment controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2007;88(12):1561-73.
207. High WM, Briones-Galang M, Clark JA, Gilkison C, Mossberg KA, Zgaljardic DJ, et al. Effect of Growth Hormone Replacement Therapy on Cognition after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2010;27(9):1565-75.
208. Olver JH, Ponsford JL, Curran CA. Outcome following traumatic brain injury: A comparison between 2 and 5 years after injury. *Brain Injury*. 1996;10(11):841-8.
209. Dikmen S, Machamer J, Temkin N. PSYCHOSOCIAL OUTCOME IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE HEAD-INJURY - 2-YEAR FOLLOW-UP. *Brain Injury*. 1993;7(2):113-24.
210. Grauwmeijer E, Heijenbrok-Kal MH, Haitsma IK, Ribbers GM. A Prospective Study on Employment Outcome 3 Years After Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2012;93(6):993-9.
211. Brooks N, Campsie L, Symington C, Beattie A, McKinlay W. THE 5 YEAR OUTCOME OF SEVERE BLUNT HEAD-INJURY - A RELATIVES VIEW. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1986;49(7):764-70.
212. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, Malec JF, Kalmar K, Fraas M, et al. Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Updated Review of the Literature From 2003 Through 2008. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011;92(4):519-30.
213. Velikonja D, Tate R, Ponsford J, McIntyre A, Janzen S, Bayley M, et al. INCOG Recommendations for Management of Cognition Following Traumatic Brain Injury, Part V: Memory. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2014;29(4):369-86.
214. Elliott M, Parente F. Efficacy of memory rehabilitation therapy: A meta-analysis of TBI and stroke cognitive rehabilitation literature. *Brain Injury*. 2014;28(12):1610-6.
215. Himanen L, Portin R, Isoniemi H, Helenius H, Kurki T, Tenovuo O. Longitudinal cognitive changes in traumatic brain injury - A 30-year follow-up study. *Neurology*. 2006;66(2):187-92.

216. Backman L, Wahlin A, Small BJ, Herlitz A, Winblad B, Fratiglioni L. Cognitive functioning in aging and dementia: The Kungsholmen Project. *Aging Neuropsychology and Cognition*. 2004;11(2-3):212-44.
217. Hester RL, Kinsella GJ, Ong B, McGregor J. Demographic influences on baseline and derived scores from the trail making test in healthy older Australian adults. *Clinical Neuropsychologist*. 2005;19(1):45-54.
218. Diaz-Asper CM, Schretlen DJ, Pearlson GD. How well does IQ predict neuropsychological test performance in normal adults? *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2004;10(1):82-90.
219. Mellier D, Fessard C. Preterm birth and cognitive inhibition. *European Review of Applied Psychology-Revue Europeenne De Psychologie Appliquee*. 1998;48(1):13-8.
220. Stuss DT, Floden D, Alexander MP, Levine B, Katz D. Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia*. 2001;39(8):771-86.
221. Perret E. LEFT FRONTAL LOBE OF MAN AND SUPPRESSION OF HABITUAL RESPONSES IN VERBAL CATEGORICAL BEHAVIOR. *Neuropsychologia*. 1974;12(3):323-30.
222. Ventura RE, Balcer LJ, Galetta SL. The neuro-ophthalmology of head trauma. *Lancet Neurology*. 2014;13(10):1006-16.
223. Goodrich GL, Flyg HM, Kirby JE, Chang CY, Martinsen GL. Mechanisms of TBI and Visual Consequences in Military and Veteran Populations. *Optometry and Vision Science*. 2013;90(2):105-12.
224. Landsmann B, Pinter D, Pirker E, Pichler G, Schippinger W, Weiss EM, et al. An exploratory intervention study suggests clinical benefits of training in chronic stroke to be paralleled by changes in brain activity using repeated fMRI. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;11:97-103.
225. O'Neil-Pirozzi TM, Goldstein R, Strangman GE, Glenn MB. Test-re-test reliability of the Hopkins Verbal Learning Test-Revised in individuals with traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2012;26(12):1425-30.
226. Strangman GE, O'Neil-Pirozzi TM, Goldstein R, Kelkar K, Katz DI, Burke D, et al. Prediction of memory rehabilitation outcomes in traumatic brain injury by using functional magnetic resonance imaging. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008;89(5):974-81.
227. Chiou KS, Sandry J, Chiaravalloti ND. Cognitive contributions to differences in learning after moderate to severe traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2015;37(10):1074-85.
228. Vakil E. The effect of moderate to severe traumatic brain injury (TBI) on different aspects of memory: A selective review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2005;27(8):977-1021.
229. Kersel DA, Marsh NV, Havill JH, Sleight JW. Neuropsychological functioning during the year following severe traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2001;15(4):283-96.
230. Ariza M, Pueyo R, Junque C, Mataro M, Poca MA, Mena MP, et al. Differences in visual vs. verbal memory impairments as a result of focal temporal lobe damage in patients with traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2006;20(10):1053-9.
231. Katz DI, Alexander MP, Klein RB. Recovery of arm function in patients with paresis after traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1998;79(5):488-93.

232. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological assessment. 5 ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.
233. Tombaugh TN, Faulkner P, Hubley AM. EFFECTS OF AGE ON THE REY-OSTERRIETH AND TAYLOR COMPLEX FIGURES - TEST-RETEST DATA USING AN INTENTIONAL LEARNING-PARADIGM. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1992;14(5):647-61.
234. Levine AJ, Miller EN, Becker JT, Selnes OA, Cohen BA. Normative data for determining significance of test-retest differences on eight common neuropsychological instruments. *Clinical Neuropsychologist*. 2004;18(3):373-84.
235. Lee JH. Genetic evidence for cognitive reserve: Variations in memory and related cognitive functions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2003;25(5):594-613.
236. Villamar MF, Portilla AS, Fregni F, Zafonte R. Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Neuroplasticity in Traumatic Brain Injury. *Neuromodulation*. 2012;15(4):326-38.
237. Baddeley A. Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, Vol 63. 2012;63:1-29.
238. Lannoo E, Colardyn F, Jannes C, De Soete G. Course of neuropsychological recovery from moderate-to-severe head injury: a 2-year follow-up. *Brain Injury*. 2001;15(1):1-13.
239. Bercaw EL, Hanks RA, Millis SR, Gola TJ. Changes in Neuropsychological Performance after Traumatic Brain Injury from Inpatient Rehabilitation to 1-Year Follow-Up in Predicting 2-Year Functional Outcomes. *Clinical Neuropsychologist*. 2011;25(1):72-89.
240. Dikmen S, Temkin N, McLean A, Wyler A, Machamer J. MEMORY AND HEAD-INJURY SEVERITY. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1987;50(12):1613-8.
241. Zec RF, Zellers D, Belman J, Miller J, Matthews J, Ferneau-Belman D, et al. Long-term consequences of severe closed head injury on episodic memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2001;23(5):671-91.
242. Shallice T, Warringt.Ek. INDEPENDENT FUNCTIONING OF VERBAL MEMORY STORES - A NEUROPSYCHOLOGICAL STUDY. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 1970;22:261-&.
243. Baddeley A, Jarrold C, Vargha-Khadem F. Working Memory and the Hippocampus. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2011;23(12):3855-61.
244. Donders J, Levitt T. Criterion Validity of the Neuropsychological Assessment Battery after Traumatic Brain Injury. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2012;27(4):440-5.
245. Merkley TL, Larson MJ, Bigler ED, Good DA, Perlstein WM. Structural and Functional Changes of the Cingulate Gyrus following Traumatic Brain Injury: Relation to Attention and Executive Skills. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2013;19(8):899-910.
246. Ord JS, Greve KW, Bianchini KJ, Aguerrevere LE. Executive dysfunction in traumatic brain injury: The effects of injury severity and effort on the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2010;32(2):132-40.
247. Hoskison MM, Moore AN, Hu B, Orsi S, Koboric N, Dash PK. PERSISTENT WORKING MEMORY DYSFUNCTION FOLLOWING TRAUMATIC BRAIN INJURY:

- EVIDENCE FOR A TIME-DEPENDENT MECHANISM. *Neuroscience*. 2009;159(2):483-91.
248. Boelen DHE, Spikman JM, Rietveld ACM, Fasotti L. Executive dysfunction in chronic brain-injured patients: Assessment in outpatient rehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2009;19(5):625-44.
249. Douglas JM. Relation of Executive Functioning to Pragmatic Outcome Following Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Speech Language and Hearing Research*. 2010;53(2):365-82.
250. Cantor J, Ashman T, Dams-O'Connor K, Dijkers MP, Gordon W, Spielman L, et al. Evaluation of the Short-Term Executive Plus Intervention for Executive Dysfunction After Traumatic Brain Injury: A Randomized Controlled Trial With Minimization. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014;95(1):1-9.
251. Baddeley AD, Hitch GJ. *The Psychology of Learning and Motivation*. New York: Academic Press; 1974. 43 p.
252. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*. 2000;4(11):417-23.
253. Miotto EC, Cinalli FZ, Serrao VT, Benute GG, Lucia MCS, Scaff M. Cognitive deficits in patients with mild to moderate traumatic brain injury. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2010;68(6):862-8.
254. Zakzanis KK, McDonald K, Troyer AK. Component analysis of verbal fluency in patients with mild traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2011;33(7):785-92.
255. Zakzanis KK, McDonald K, Troyer AK. Component analysis of verbal fluency scores in severe traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2013;27(7-8):903-8.
256. Miotto EC, Cinalli FZ, Serrao VT, Benute GG, Lucia MCS, Scaff M. Cognitive deficits in patients with mild to moderate traumatic brain injury (vol 68, pg 862, 2010). *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2011;69(2A):272-.
257. Borges M, Coutinho G, Miele F, Malloy-Diniz LF, Martins R, Rabelo B, et al. Developmental and acquired dysexecutive syndromes in clinical practice: three case-reports. *Revista De Psiquiatria Clinica*. 2010;37(6):285-90.
258. Ashman TA, Spielman LA, Hibbard MR, Silver JM, Chandna T, Gordon WA. Psychiatric challenges in the first 6 years after traumatic brain injury: Cross-sequential analyses of axis I disorders. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2004;85(4):S36-S42.
259. Lin M-R, Chiu W-T, Chen Y-J, Yu W-Y, Huang S-J, Tsai M-D. Longitudinal Changes in the Health-Related Quality of Life During the First Year After Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010;91(3):474-80.
260. Deb S, Lyons I, Koutzoukis C, Ali I, McCarthy G. Rate of psychiatric illness 1 year after traumatic brain injury. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(3):374-8.
261. Forslund MV, Roe C, Sigurdardottir S, Andelic N. Predicting health-related quality of life 2years after moderate-to-severe traumatic brain injury. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013;128(4):220-7.
262. Davceva N, Bashaska N, Balazic J. Diffuse Axonal Injury-A Distinct Clinicopathological Entity in Closed Head Injuries. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 2015;36(3):127-33.
263. Koponen S, Taiminen T, Portin R, Himanen L, Isoniemi H, Heinonen H, et al. Axis I and II psychiatric disorders after traumatic brain injury: A 30-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(8):1315-21.

264. Stevens LF, Carlos Arango-Lasprilla J, Deng X, Schaaf KW, De los Reyes Aragon CJ, Cristina Quijano M, et al. Factors associated with depression and burden in Spanish speaking caregivers of individuals with traumatic brain injury. *Neurorehabilitation*. 2012;31(4):443-52.
265. Koskinen S, Alaranta H. Traumatic brain injury in Finland 1991-2005: A nationwide register study of hospitalized and fatal TBI. *Brain Injury*. 2008;22(3):205-14.
266. Kobori N, Dash PK. Reversal of brain injury-induced prefrontal glutamic acid decarboxylase expression and working memory deficits by D-1 receptor antagonism. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(16):4236-46.
267. Draper K, Ponsford J, Schoenberger M. Psychosocial and emotional outcomes 10 years following traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2007;22(5):278-87.
268. Tateno A, Jorge RE, Robinson RG. Pathological laughing and crying following traumatic brain injury. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2004;16(4):426-34.
269. Curran CA, Ponsford JL, Crowe S. Coping strategies and emotional outcome following traumatic brain injury: A comparison with orthopedic patients. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2000;15(6):1256-74.
270. Gioia MC, Cerasa A, Di Lucente L, Brunelli S, Castellano V, Traballesi M. Psychological impact of sports activity in spinal cord injury patients. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2006;16(6):412-6.
271. Lefering R, Tecic T, Schmidt Y, Pirente N, Bouillon B, Neugebauer E, et al. Quality of life after multiple trauma: validation and population norm of the Polytrauma Outcome (POLO) chart. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2012;38(4):403-15.
272. Polinder S, Haagsma JA, van Klaveren D, Steyerberg EW, van Beeck EF. Health-related quality of life after TBI: a systematic review of study design, instruments, measurement properties, and outcome. *Population Health Metrics*. 2015;13.
273. Scholten AC, Haagsma JA, Andriessen T, Vos PE, Steyerberg EW, van Beeck EF, et al. Health-related quality of life after mild, moderate and severe traumatic brain injury: Patterns and predictors of suboptimal functioning during the first year after injury. *Injury-International Journal of the Care of the Injured*. 2015;46(4):616-24.
274. Lippert-Gruner M, Maegele M, Haverkamp H, Klug N, Wedekind C. Health-related quality of life during the first year after severe brain trauma with and without. *Brain Injury*. 2007;21(5):451-5.
275. Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najar AL, Anjos LAd, Vasconcellos MM. Dados normativos brasileiros do questionário Short Form-36 versao 2. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2013;16(4):889-97.
276. Findler M, Cantor J, Haddad L, Gordon W, Ashman T. The reliability and validity of the SF-36 health survey questionnaire for use with individuals with traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2001;15(8):715-23.
277. Andelic N, Hammergren N, Bautz-Holter E, Sveen U, Brunborg C, Roe C. Functional outcome and health-related quality of life 10 years after moderate-to-severe traumatic brain injury. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;120(1):16-23.
278. Haagsma JA, Scholten AC, Andriessen T, Vos PE, Van Beeck EF, Polinder S. Impact of Depression and Post-Traumatic Stress Disorder on Functional Outcome

- and Health-Related Quality of Life of Patients with Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 2015;32(11):853-62.
279. Lavigne G, Khoury S, Chauny JM, Desautels A. Pain and sleep in post-concussion/mild traumatic brain injury. *Pain*. 2015;156(4):S75-S85.
280. Defrin R, Riabinin M, Feingold Y, Schreiber S, Pick CG. Deficient Pain Modulatory Systems in Patients with Mild Traumatic Brain and Chronic Post-Traumatic Headache: Implications for its Mechanism. *Journal of Neurotrauma*. 2015;32(1):28-37.
281. Walker WC, Seel RT, Curtiss G, Warden DL. Headache after moderate and severe traumatic brain injury: A longitudinal analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005;86(9):1793-800.
282. Ruttan L, Martin K, Liu A, Colella B, Green RE. Long-Term Cognitive Outcome in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis Examining Timed and Untimed Tests at 1 and 4.5 or More Years After Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008;89(12):S69-S76.

Anexo A – Carta de aprovação da CAPPesq

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

Nº Protocolo: 0097/11

Título: ESTUDO PROSPECTIVO DOS ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM LESÃO AXONAL DIFUSA TRAUMÁTICA

Pesquisador Responsável: Almir Ferreira de Andrade

Pesquisador Executante: Ana Luíza Costa Zaninotto

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: NEUROLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 27/07/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) a elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 29 de Julho de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
 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.
 Fone: 55 11 3089-6442 ramais 16, 17, 18 e 20 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido

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

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “Estudo prospectivo dos aspectos neuropsicológicos e qualidade de vida em doentes com lesão axonal difusa traumática.”

PESQUISADOR EXECUTANTE: Ana Luiza Costa Zaninotto

CARGO/FUNÇÃO: . Psicólogo

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 06/78518

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Neurocirúrgica

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 ano

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

1 – Você está convidado a participar deste estudo, que tem como objetivo avaliar a qualidade de vida, a existência de sentimentos de tristeza, ansiedade, funções mentais como memória, atenção, aprendizagem, de doentes que bateram a cabeça num acidente e não precisaram fazer a cirurgia.

2 – O doente passará por entrevista em três momentos: 1) aproximadamente no primeiro mês que bateu a cabeça; 2) seis a oito meses e; 3) um ano a um ano e meio após o acidente. Nessa entrevista o doente responderá a perguntas referentes à como ele está se sentindo e também serão realizadas atividades mentais, como se lembrar de palavras, números e desenhar.

3 – Essas atividades serão importantes para se saber o que acontece com o doente depois que sofreu o acidente, durante mais ou menos um ano o meio.

4 – Em qualquer momento, você poderá falar com os profissionais responsáveis pela pesquisa. O principal investigador é o Dr. Almir Ferreira de Andrade que podem ser encontrados na Equipe Médica de Emergência da Divisão Clínica Neurocirúrgica ICHC-FMUSP, no telefone 3069-7226. Se você tiver alguma 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: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

5 – Caso o doente não queira mais participar das entrevistas e atividades, não terá qualquer problema e os atendimentos médicos continuarão a ocorrer normalmente.

6 – Nunca o nome do doente será mostrado. Os resultados das entrevistas serão colocados junto com todos os outros doentes e serão utilizados apenas para pesquisa.

7 – Depois da entrevista e atividade, a psicóloga marcará um horário para dizer o resultado para o doente e seu familiar.

8 – O doente não precisará pagar por essas entrevistas e atividades. Não será dado nenhum dinheiro pela sua participação.

Entendi o que está escrito acima sobre o projeto “Estudo prospectivo dos aspectos neuropsicológicos e qualidade de vida em doentes com lesão axonal difusa traumática”. Eu discuti com a neuropsicóloga Ana Luiza C. Zaninotto sobre a minha participação nesse estudo. Entendi porque é importante eu participar e que meu nome não será mostrado. Ficou claro também que não precisarei pagar nada e não receberei nenhum dinheiro. Poderei falar com as pessoas (médico, psicóloga) quando precisar, e que poderei desistir caso não queira mais participar.

Assinatura do doente

_____/_____/____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste doente para a participação neste estudo.

Anexo C - Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo D – Zarit Burden Interview (inventário de sobrecarga do cuidador)

Nome do cuidador: _____ idade: _____

Nome do doente: _____ RGHC: _____

Escolaridade: () 1ª a 4ª série () 5ª a 8ª série () 2º grau () superior

Ocupação atual: () empregado () autônomo () do lar () Nunca trabalhou

() estudante () desempregado

A seguir encontra-se uma lista de afirmativas que reflete como as pessoas algumas vezes sentem-se quando cuidam da outra pessoa. Depois de cada afirmativa, indique com que frequência o Sr/Sra se sente daquela maneira: nunca, raramente, algumas vezes, frequentemente, ou sempre. Não existem respostas certas ou erradas.

(S= Sujeito)

1.O Sr/Sr sente que S pede mais ajuda do que ele realmente (ela) necessita?

nunca	raramente	Algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

2. O Sr/Sra sente que por causa do tempo que o Sr/Sra gasta com S, o Sr/Sra não tem tempo suficiente para si mesmo?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

3. O Sr/Sra se sente estressado (a) entre cuidar de S e suas outras responsabilidades com a família e trabalho?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

4. O Sr/sra se sente envergonhado (a) com o comportamento de S?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

5. O Sr/sra se sente irritado (a) quando S está por perto?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

6. O Sr/sra sente que S afeta negativamente seus relacionamentos com outros membros da família ou amigos?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

7. O Sr/sra sente receio pelo futuro de S?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

8. O Sr/sra sente que S depende do Sr/sra?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

9. O Sr/sra se sente tenso (a) quando S está por perto?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

10. O Sr/sra sente que a sua saúde foi afetada por causa de seu envolvimento com S?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

11. O Sr/sra sente que o Sr/sra não tem tanta privacidade como gostaria, por causa de S?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

12. O Sr/sra sente que a sua vida social tem sido prejudicada porque o Sr/sra está cuidando de S?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

13. O Sr/sra não se sente à vontade de ter visitas em casa, por causa de S?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
0	1	2	3	4

14. O Sr/sra sente que S espera que o Sr/sra cuide dela/ dele, como se fosse o Sr/sra a única pessoa de quem ele/ela pode depender?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	Sempre
0	1	2	3	4

15. O Sr/sra sente que não tem dinheiro suficiente para cuidar de S, somando-se as suas outras despesas?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	Sempre
0	1	2	3	4

16. O Sr/sra sente que será incapaz de cuidar de S por muito mais tempo?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	Sempre
0	1	2	3	4

17. O Sr/sra sente que perdeu o controle da sua vida desde a doença de S?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	Sempre
0	1	2	3	4

18. O Sr/sra gostaria de simplesmente deixar que outra pessoa cuidasse de S?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	Sempre
0	1	2	3	4

19. O Sr/ sra se sente em dúvida sobre o que fazer por S?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	Sempre
0	1	2	3	4

20. O Sr/sra sente que deveria estar fazendo mais por S ?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	Sempre
0	1	2	3	4

21. O Sr/sra sente que poderia cuidar melhor de S?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	Sempre
0	1	2	3	4

22. De uma maneira geral, quanto o Sr/sra se sente sobrecarregado (a) por cuidar de S?

nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	Sempre
0	1	2	3	4

Anexo E - Inventário de Depressão de Beck (BDI)

Nome: _____ RGHC: _____ Data: _____

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) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta 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.

1. 0 Não me sinto triste.

1 Eu me sinto triste.

2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.

3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

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.

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.

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.

5. 0 Não me sinto especialmente culpado.

1 Eu me sinto culpado às vezes.

2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.

3 Eu me sinto sempre culpado.

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.

7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.

1 Estou decepcionado comigo mesmo.

2 Estou enojado de mim.

3 Eu me odeio.

8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.

1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.

2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.

3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

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.

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.

11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.

1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.

2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.

3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.

- 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
- 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.

- 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
- 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
- 3 Não consigo mais tomar decisões.

14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.

- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
- 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
- 3 Considero-me feio.

15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.

- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
- 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
- 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.

- 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
- 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

17. 0 Não fico mais cansado que de hábito.

- 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
- 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.

- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.

2 Meu apetite está muito pior agora.

3 Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

1 Perdi mais de 2,5 Kg.

2 Perdi mais de 5,0 Kg.

3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()

20. 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.

1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.

2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.

3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.

1 Estou menos interessado por sexo que costumava.

2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.

3 Estou completamente desinteressado em sexo ultimamente.

Anexo F - Inventário de Ansiedade Estado-Traço

Nome: _____

RGHC: _____

Data: _____ DN: _____

IDATE Estado

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número a direita da afirmação que melhor descreve como você se SENTE AGORA, NESTE MOMENTO. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você está se sentindo neste momento.

Avaliação	Muitíssimo.....4	Um pouco.....2		
	Bastante.....3	Absolutamente não.....1		
1- Sinto-me calmo (a)	1	2	3	4
2- Sinto-me seguro (a)	1	2	3	4
3- Estou tenso (a)	1	2	3	4
4- Estou arrependido (a)	1	2	3	4
5- Sinto-me à vontade	1	2	3	4
6- Sinto-me perturbado (a)	1	2	3	4
7- Estou preocupado (a) com possíveis infortúnios.....	1	2	3	4
8- Sinto-me descansado (a)	1	2	3	4
9- Sinto-me ansioso (a)	1	2	3	4
10-Sinto-me "em casa"	1	2	3	4
11-Sinto-me confiante.....	1	2	3	4
12-Sinto-me nervoso (a)	1	2	3	4
13-Estou agitado (a)	1	2	3	4
14-Sinto-me uma pilha de nervos.....	1	2	3	4
15-Estou descontraído (a)	1	2	3	4
16-Sinto-me satisfeito (a)	1	2	3	4
17-Estou preocupado (a)	1	2	3	4
18-Sinto-me superexcitado (a) e confuso (a)	1	2	3	4
19-Sinto-me alegre.....	1	2	3	4
20-Sinto-me bem.....	1	2	3	4

Anexo G – *Trail Making test* ou teste de Trilhas, formas A e B

TESTE DE TRILHAS

Parte A

Exemplo

TESTE DE TRILHAS

Parte B

Exemplo

Anexo H – Stroop test Versão Victoria.

Cartão 1

Cartão 2

Cartão 3

Anexo I – Folha de registro do teste de fluência verbal

[illegible]

Anexo J – Teste Hopkins Verbal Learn test, evocação imediata, tardia e reconhecimento

HVLT	1	2	3	Ev. tardia
LEÃO				
ESMERALDA				
CAVALO				
CABANA				
SAFIRA				
HOTEL				
CAVERNA				
RUBI				
TIGRE				
PÉROLA				
VACA				
CHALÉ				
TOTAL				

RECONHECIMENTO

1. CAVALO	S	12. PEROLA	S	23. VACA	S
2. TOPÁZIO	N	13. CHALÉ	S	24. DIAMANTE	N
3. CAVERNA	S	14. ESMERALDA	S		
4. BALÃO	N	15. SAFIRA	S	Rec:.....PERC:.....CLASS:.....	
5. CAFÉ	N	16. CACHORRO	N	Ev. Imediata...../...../.....=.....	
6. LEÃO	S	17. APARTAMENTO	N	PERC:.....CLASS:.....	
7. CASA	N	18. CENTAVO	N	Ev. Tardia.....	
8. RUBI	S	19. CABANA	S	PERC:.....CLASS:.....	
9. TIGRE	S	20. MONTANHA	N		
10. BARCO	N	21. GATO	N		
11. LENÇO	N	22. HOTEL	S		

Anexo K – Teste Digit Span ordem direta e inversa

Ordem Direta		Ordem Indireta	
1 – 7		2 – 4	
6 – 3		5 – 7	
5 – 8 – 2		4 – 1 – 5	
6 – 9 – 4		6 – 2 – 9	
6 – 4 – 3 – 9		3 – 2 – 7 – 9	
7 – 2 – 8 – 6		4 – 9 – 6 – 8	
4 – 2 – 7 – 3 – 1		1 – 5 – 2 – 8 – 6	
7 – 5 – 8 – 3 – 6		6 – 1 – 8 – 4 – 3	
6 – 1 – 9 – 4 – 7 – 3		5 – 3 – 9 – 4 – 1 – 8	

Anexo L – Pontuação da Figura Complexa de Rey (FCR)

Nome: _____ Data: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Escolaridade: _____

ELEMENTOS	CÓPIA	MEMÓRIA
1. Cruz no exterior, ângulo superior esquerdo		
2. Retângulo grande, armação da figura		
3. Cruz de Santo André formada pelas duas diagonais do retângulo grande		
4. Mediatriz horizontal do retângulo grande 2		
5. Mediatriz vertical do retângulo grande 2		
6. Retângulo pequeno em retângulo grande		
7. Segmento pequeno sobre o retângulo 6		
8. 4 linhas paralelas no triângulo superior esquerdo		
9. Triângulo retângulo sobre retângulo grande		
10. Linha pequena perpendicular em quadrante superior direito		
11. Círculo com três pontos em quadrante superior direito		
12. 5 linhas pequenas paralelas em quadrante inferior direito		
13. Dois lados externos do triângulo isósceles da direita		
14. Losango pequeno no vértice extremo do triângulo 13		
15. Segmento vertical no interior do triângulo 13		
16. Prolongamento da mediatriz horizontal, altura do triângulo 13		
17. Cruz no extremo inferior do retângulo 2		
18. Quadrado e diagonal no extremo inferior esquerdo		
TOTAL		
PERCENTIL		
TEMPO (em minutos)		
PERCENTIL		

CRITÉRIOS DE PONTUAÇÃO		
PONTOS	PRECISÃO	LOCALIZAÇÃO
2	Boa	Boa
1	Boa	Ruim
1	Ruim	Boa
0,5	Ruim, reconhecível	Ruim
0	Ruim, irreconhecível	Ruim

Anexo M – Conversão dos Z e T escores para Percentil

Percentil	SD (z-score)	T- score	Classificação
>99.9	4.0	90	Very Superior <i>Mt. Superior</i>
99.9	3.0	80	
99	2.5	75	Superior <i>Superior</i>
98	2.0	70	
97	1.9	69	
96	1.7	67	
95	1.6	66	
93	1.5	65	
92	1.4	64	
90	1.3	63	Above Average <i>Média-superior</i>
88	1.2	62	
86	1.1	61	
84	1.0	60	
82	0.9	59	
79	0.8	58	
76	0.7	57	
73	0.6	56	Média <i>Média</i>
69	0.5	55	
66	0.4	54	
62	0.3	53	
58	0.2	52	
54	0.1	51	
50	0.0	50	
46	-0.1	49	
42	-0.2	48	
38	-0.3	47	
34	-0.4	46	
31	-0.5	45	
27	-0.6	44	
24	-0.7	43	Low Average <i>Média-inferior</i>
21	-0.8	42	
18	-0.9	41	
16	-1.0	40	
14	-1.1	39	
12	-1.2	38	
10	-1.3	37	
8	-1.4	36	Boderline <i>Limítrofe</i>
7	-1.5	35	
5	-1.6	34	
4	-1.7	33	
4	-1.8	32	
3	-1.9	31	Very Poor <i>Deficitário</i>
2	-2.0	30	
2	-2.1	29	
1	-2.2	27	
0.8	-2.3	26	
0.6	-2.5	25	
0.5	-2.6	24	
0.4	-2.7	23	
0.3	-2.8	22	
0.2	-2.9	21	
0.1	-3.0	20	