

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**GUILHERME DA CRUZ RIBEIRO POIANI**

**Estudo prospectivo randomizado, duplo cego, placebo controlado dos  
efeitos de terapia LED transcraniana (*TLT*) em pacientes com traumatismo  
cranioencefálico**

**São Paulo**

**2019**

**GUILHERME DA CRUZ RIBEIRO POIANI**

**Estudo prospectivo randomizado, duplo cego, placebo controlado dos efeitos de terapia LED transcraniana (*TLT*) em pacientes com traumatismo cranioencefálico**

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo**

**2019**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Poiani, Guilherme da Cruz Ribeiro  
Estudo prospectivo randomizado, duplo cego,  
placebo controlado dos efeitos da intervenção de  
terapia LED transcraniana (TLT) em pacientes com  
traumatismo cranioencefálico / Guilherme da Cruz  
Ribeiro Poiani. -- São Paulo, 2019.  
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Neurologia.  
Orientador: Wellingson Silva Paiva.

Descritores: 1.Lesões encefálicas traumáticas  
2.Cognição 3.Memória 4.Depressão 5.Ansiedade  
6.Terapia com luz de baixa intensidade  
7.Reabilitação

USP/FM/DBD-296/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

À minha mãe

Ao meu pai

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva por ter me confiado à responsabilidade de um ensaio clínico randomizado.

À estimada Dra. Ana Luiza Costa Zaninotto por ter me incentivado, ajudado, ensinado e lapidado tanto quanto pôde.

Ao Dr. Renato Amaro Zangaro por nos ter dado a oportunidade de aprender com os dispositivos de LED.

À Dra. Ana Maria Costa Carneiro pelo carinho, acolhimento e troca nos diversos momentos difíceis desse trabalho.

Ao Dr. Afonso Shiguemi Inoue Salgado por ter compartilhado seu dinamismo, apoio, confiança, estrutura, investimento e pelo corajoso e admirável modelo de inquietação.

Ao Me. Rodolfo Parreira por ter contribuído com seu conhecimento e trabalho.

À equipe de neuromodulação do HCFMUSP, em especialmente a ajuda do Dr. Iuri Neville, Ma. Cintya Hayashi, Ma. Priscila Rodrigues, Thiago Moraes e Vanessa Paglioni.

Aos envolvidos da Divisão de Psicologia e do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP, pessoas sempre solícitas.

Às queridas pessoas que gentilmente me deram pouso durante minhas estadias em São Paulo, gratidão a todos.

Aos Dr. Antonio de Almeida, Dr. Kelson de Almeida e Dr. Wagner Tavares, membros da banca de qualificação que com esmero fizeram correções e apontamentos valiosos.

Ao Dr. Kelson de Almeida pela oportunidade da parceria de trabalho em Teresina-PI, também pela atenção e disposição, sempre que precisei.

À engajada equipe de trabalho em Teresina composta por Márcio Pereira e Larisse Ciriaco.

À admirável dedicação das estagiárias Laís Campana e Ana Zubiolo.

Aos membros de minha equipe de trabalho do Instituto de Neuropsicologia pelo apoio, em especial à Thiago Campoli e à Daniela Rigotti.

Ao meu velho amigo Dr. Gustavo Arruda pela paciência e empenho durante a longa jornada de trabalho e ensinamentos em estatística.

À todas as incríveis pessoas vítimas de TCE em São Paulo, Londrina e Teresina que participaram e conseguiram (ou não) concluir todas as etapas da coleta.

À Universidade Estadual de Londrina pelo precioso vínculo de pesquisa estabelecido com o Hospital Universitário e o Hospital das Clínicas.

À Patricia Bittencourt pelos cruciais cuidados com minha saúde durante essa caminhada.

À Sara Lopes que com amor, cumplicidade e companheirismo compartilhou comigo dias decisivos.

À minha família e a força de todas as pessoas que me acompanharam ou antecederam e, direta ou indiretamente, contribuíram para que hoje eu estivesse exatamente como estou.

## NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	13
2. Objetivos .....	15
2.1. Objetivo Primário .....	15
2.2. Objetivos Secundários .....	15
3. Revisão da Literatura .....	16
3.1. Traumatismo cranioencefálico (TCE) .....	16
3.1.1. Epidemiologia .....	16
3.1.2. Caracterização .....	17
3.1.3. Aspectos neuropsicológicos .....	17
3.2. Efeitos da interação entre energia luminosa e tecido biológico .....	20
3.3. LED e Traumatismo Cranioencefálico .....	22
4. Métodos .....	25
4.1. Delineamento .....	25
4.2. Aspectos éticos e segurança .....	26
4.3. Caracterização da amostra .....	27
4.4. Instrumentos de avaliação .....	27
4.4.1. Questionário .....	27
4.4.2. Bateria neuropsicológica .....	27
4.5. Dispositivos de LED .....	30
4.6. Procedimento .....	31
4.7. Análise Estatística .....	34
5. Resultados .....	35
5.1.1. Funcionamento Executivo .....	37
5.1.2. Processos Atencionais .....	40
5.1.3. Memória Episódica Verbal e Visuoconstrutiva .....	41
6. Discussão .....	45
7. Conclusão .....	53
8. Referências .....	54
ANEXOS .....	61



## Lista de abreviaturas

ATP	Adenosina Trifosfato
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI	Inventário de Depressão de Beck
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPESQ	Comitê de Ética em Pesquisa
CEIR	Centro Integrado de Reabilitação
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COSEPE	Comitê de Ética e Pesquisa da Divisão de Psicologia
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
COX	Citocromo C Oxidase
CVLT	California Verbal Learning Test
Datasus	Dep. de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
Dig OD	Teste de Dígitos Ordem Direta
Dig OI	Teste de Dígitos Ordem Inversa
DSMV	Manual Diag. e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª ed.)
ECG	Escala de Coma de Glasgow
FBM	Fotobiomodulação
FDA	Food and Drug Administration
FE	Funcionamento Executivo
FV	Fluência Verbal
GE	Grupo Experimental
GP	Grupo Placebo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LLLT	Low-Level Laser Therapy

LED	Light Emitting Diode
NO	Oxido Nítrico
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCE	Traumatismo Cranioencefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLT	Terapia LED Transcraniana
TMT A	Trail Making Test (forma A)
TMT B	Trail Making Test (forma B)
UEL	Universidade Estadual de Londrina
WAIS-III	Escala Weschler de Inteligência para adultos (3ª edição)

## RESUMO

Poiani GCR. *Estudo prospectivo randomizado, duplo cego, placebo controlado dos efeitos de terapia LED transcraniana (TLT) em pacientes com traumatismo cranioencefálico* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**Introdução:** a fotobiomodulação utilizando luz de LED de baixa intensidade tem sido testada como uma nova técnica para otimizar a recuperação cognitiva de pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE). O objetivo (desfecho) primário deste estudo foi avaliar os efeitos imediatos e tardios da TLT em controle inibitório e, secundariamente, avaliar funcionamento executivo, processos atencionais, memória episódica verbal e visuoespacial em vítimas de TCE moderado ou grave. **Método:** estudo randomizado duplo-cego realizado com dois grupos paralelos. 36 pacientes com TCE moderado ou grave foram recrutados em centros de pesquisa situados em São Paulo-SP, Londrina-PR e Teresina-PI. O dispositivo experimental foi composto por LEDs com comprimento de onda em 632nm (vermelho) com potência total de 830 mW. A área do dispositivo tinha 400 cm<sup>2</sup> e a duração de cada sessão foi 30 min, dando uma dose total por sessão de 3,74 J/cm<sup>2</sup>. O grupo controle continha um dispositivo de LED placebo com potência <1 mW, servindo apenas para simular a irradiação. Cada paciente foi irradiado três vezes por semana durante seis semanas, totalizando 18 sessões. Avaliações neuropsicológicas foram realizadas uma semana antes do início das sessões, uma semana e três meses após o término das sessões. **Resultados:** na amostra analisada foram 22 pacientes (16 ativos x 6 placebo), com resultados basais semelhantes. Significância no grupo experimental (GE) houve nas seguintes comparações: transversais em fluência verbal fonêmica no momento 2 ( $p<0,05$ ) e memória operacional no momento 3 ( $p<0,05$ ). Longitudinais em memória operacional comparativa entre o momento 1 e 3 ( $p<0,05$ ); em atenção sustentada entre o momento 2 e 3 ( $p<0,05$ ); e em memória episódica verbal entre os momentos 1, 2 e 3 ( $p<0,05$ ). **Conclusão:** apesar do controle inibitório não ter apresentado melhora após a terapia com LED, os pacientes do GE apresentaram ganho cognitivo em fluência verbal, memória operacional, atenção sustentada, aprendizagem verbal e evocação tardia em memória de longo prazo. O dispositivo de LED mostrou ser uma técnica promissora em vítimas de TCE.

**Descritores:** lesões encefálicas traumáticas; cognição; memória; depressão; ansiedade; terapia com luz de baixa intensidade; reabilitação.

## ABSTRACT

Poiani GCR. *A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of transcranial LED therapy (TLT) in patients with traumatic brain injury* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

**Introduction:** Photobiomodulation using low intensity LED light has been tested as a new technique to optimize the cognitive recovery of patients with traumatic brain injury (TBI). The primary aims (outcome) of this study was to evaluate the immediate and late effects of TLT on inhibitory control and secondarily to evaluate executive functioning, attentional processes, and verbal and visuoconstructive episodic memory in victims of moderate or severe TBI. **Method:** a randomized double-blind study with two parallel groups. 36 patients with moderate or severe TBI were recruited at research centers located in São Paulo-SP, Londrina-PR and Teresina-PI. The active device consisted of LEDs with a wavelength of 632nm (red) with a total power of 830 mW. The area of the device is 400 cm<sup>2</sup> and the duration of each session was 30 min, giving a total dose per session of 3.74 J / cm<sup>2</sup>. The control group contained a placebo LED device with power <1 mW, serving only to simulate irradiation. Each patient was irradiated three times a week for six weeks, totaling 18 sessions. Neuropsychological assessments were performed one week before the beginning of the sessions, one week and three months after the end of the sessions. **Results:** in the sample analyzed were 22 patients (16 active x 6 placebo), with similar baseline results. Significance in the experimental group (EG) was in the following comparisons: transversal in phonemic verbal fluency at moment 2 (p <0.05) and working memory at moment 3 (p <0.05). Longitudinals in comparative working memory between moment 1 and 3 (p <0.05); sustained attention between moment 2 and 3 (p <0.05); and in verbal episodic memory between moments 1, 2 and 3 (p <0.05). **Conclusion:** although inhibitory control did not improve after LED therapy, EG patients presented cognitive gain in verbal fluency, working memory, sustained attention, verbal learning and late recall in long-term memory. The LED device has proved to be a promising technique in TBI victims.

**Descriptors:** brain injuries, traumatic; cognition; memory; depression; anxiety; low intensity light therapy; rehabilitation.

## 1. Introdução

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é um problema de saúde pública cujas consequências têm enorme impacto socioeconômico para suas vítimas e suas respectivas famílias (1). É considerado um dos maiores problemas nos países ocidentais, com gastos que ultrapassam 60 bilhões de dólares/ano (2). No Brasil os dados epidemiológicos não diferem dos demais países, com aumento progressivo anual e prevalência em adultos jovens do sexo masculino, sendo o principal mecanismo de trauma os acidentes motociclísticos e automobilísticos (3, 4).

Estudos utilizando avaliações neuropsicológicas em vítimas de TCE têm demonstrado o desenvolvimento de uma variedade de déficits cognitivos que incluem prejuízos no funcionamento executivo, nos processos atencionais e nos processos de memória. Sintomas que, em seu conjunto associam-se a perdas das atividades funcionais, afastamento do trabalho e a uma série de prejuízos pessoais e sociais (5-10).

Uma técnica de modulação celular que tem ganhado interesse entre os pesquisadores e clínicos nos últimos anos, o uso de luz de baixa intensidade com LED (ou LASER), tem sido utilizada para estimular a otimização do metabolismo energético mitocondrial gerando modificação do transporte iônico, aumento de produção de adenosina trifosfato (ATP), regeneração tecidual acelerada e sinaptogênese (11). Técnica que, em sua versão transcraniana, desponta com resultados promissores e opção terapêutica de baixo custo, não invasiva, segura e não farmacológica para minimizar déficits cognitivos e modular funções neurológicas (12, 13).

O estudo atual é uma proposta multicêntrica com coleta de dados em São Paulo-SP, Londrina-PR e Teresina-PI utilizando pacientes com TCE moderado ou grave. Foi planejado com parâmetros no uso do LED, tais como comprimento de onda (632nm), irradiância (830mW) e fluência (3,74 J/cm<sup>2</sup>), que já foram correlacionados a efeitos biológicos significativos na literatura (14-16). É o primeiro estudo com pacientes com TCE utilizando estes parâmetros de LED,

prospectivo, com grupos randomizados e controlados, sendo o avaliador e os pacientes cegos com relação à intervenção (dispositivo de LED experimental ou placebo). E com foco na avaliação dos efeitos da fototerapia transcraniana no funcionamento cognitivo de pacientes com TCE.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo Primário**

Avaliar os efeitos imediatos e tardios da Terapia Led Transcraniana (TLT) no controle inibitório em vítimas de traumatismo cranioencefálico (TCE) moderado ou grave.

### **2.2. Objetivos Secundários**

Avaliar os efeitos imediatos e tardios da TLT nas vítimas de TCE moderado ou grave nos seguintes domínios cognitivos:

- Funcionamento executivo;
- Processos atencionais; e
- Memória episódica verbal e visuoespacial.

### 3. Revisão da Literatura

#### 3.1. Traumatismo cranioencefálico (TCE)

##### 3.1.1. Epidemiologia

De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) até 2020 as consequências do TCE serão as principais causas de morbidade e mortalidade em escala global (17). Sua epidemiologia e seu impacto no sistema de saúde pública têm sido estudados há algumas décadas por diferentes grupos de pesquisa (3, 18, 19), em diferentes países (20-22) e tem gerado dados alarmantes.

Em 1989 o TCE foi a terceira causa de mortalidade no Brasil, e a segunda no estado e município de SP (23). Em 2013 o estudo de Fernandes e Silva descreveu as estimativas de morbimortalidades hospitalares nacionais no SUS de 2001 a 2007. Identificaram que o número de hospitalizações envolvendo acidentes motociclísticos quase triplicou durante o período. Os dados de sua pesquisa mostraram que durante o período referido houve uma amostra com 440,486 vítimas (358,780 homens e 81,706 mulheres) e 52,087 óbitos (24).

Até 2005 o número de vítimas com sequelas neurológicas irreversíveis por TCE no Brasil ultrapassou um milhão (25). Um estudo que coletou dados do DATASUS de 2008 a 2012 mostrou que durante este período foram registradas 125,000 hospitalizações de TCE por ano (aumento de mais de 40% com relação ao estudo de Fernandes e Silva, 2013), o que foi equivalente a um custo anual de internações de mais de R\$156 bilhões e custo individual médio de R\$1.250,00 para cada admissão hospitalar (26).

O impacto sócio-econômico associado ao TCE, além dos valores citados, são devastadores no que diz respeito às mudanças na dinâmica de vida de suas vítimas e de seus familiares. Os custos e prejuízos indiretos de cada vítima são imensuráveis e estão relacionados a afastamentos laborais, perdas conjugais, perdas de hábitos e gastos próprios das condições pós-TCE (26).

O estudo de Magalhães et al (2017) localizou 8 trabalhos retrospectivos epidemiológicos no Brasil entre 1993 e 2015. O estudo apontou que os traumas



usualmente são decorrentes de queda da própria altura, queda de plano elevado, atropelamento, acidentes de trânsito com colisões, movimentos de aceleração e desaceleração bruscas na cabeça, ferimento por arma de fogo ou agressões físicas, sendo adultos jovens do sexo masculino com menos de 40 anos os indivíduos mais afetados e, predominantemente, acidentados em quedas e trânsito - especialmente motociclísticos (24, 27, 28).

### 3.1.2. Caracterização

As consequências do TCE para os acometidos envolvem uma cascata de perturbações bioquímicas com estresse metabólico, disfunção mitocondrial, redução da produção de ATP e aumento de apoptose (29, 30).

As lesões podem ser abertas - quando há exposição da estrutura intracraniana; e fechadas - quando não há exposição (31). A neuropatologia desses dois tipos de lesão possui um componente primário e um secundário de acordo com o período pós-lesão (32, 33). E as lesões fechadas podem ser focais ou difusas (34).

As lesões focais podem resultar em contusões, lacerações, fraturas do crânio, hematomas extradurais, subdurais ou hematomas no parênquima cerebral (35). Já as lesões difusas ocorrem a partir da ação de aceleração/desaceleração do encéfalo no interior do crânio, mecânica que faz com que o encefalo sofra rotação e/ou se choque contra a própria calota craniana, produzindo rupturas axonais e/ou vasculares no encéfalo (33).

Clinicamente a avaliação da gravidade do TCE pode acontecer a partir da verificação do estado de consciência das vítimas durante o resgate e durante o período emergencial na internação (36). A ferramenta mundialmente utilizada desde 1974 para este tipo de avaliação, também utilizada como indicador prognóstico, e considerada no estudo atual foi a Escala de Coma de Glasgow - ECG (37, 38).

### 3.1.3. Aspectos neuropsicológicos

A evolução da relação dos seres vivos com o ambiente passou por inúmeras etapas de complexidade e foi largamente aprimorada pelo

desenvolvimento de sistemas neurais eficazes no processamento de sensações e estabelecimento de ações no ambiente (39). O que aconteceu na espécie humana foi o desenvolvimento de algo intermediário (interneuronal), entre o processamento da sensação e da ação, com um elevado volume sináptico cortical e que culminou no que ficou conhecido como “cognição”, termo que engloba diversas manifestações de memória, atenção, linguagem, pensamento e consciência (40).

O funcionamento cognitivo depende diretamente da atividade coerente da rede de conexões neurais, esta rede é comumente prejudicada em decorrência do TCE (41). Danos às vias que compõem esta rede podem ser preditivos de disfunções nos domínios cognitivos (5). A localização e a extensão da lesão, porém, não explicam totalmente a variedade de alterações cognitivas que podem se desenvolver nos acometidos (42), pois há influência de outros fatores na composição das sequelas neuropsicológicas, alguns deles são anteriores ao trauma, tais como demanda cognitiva prévia a que a pessoa era submetida, rendimento profissional ou acadêmico, idade, bem como gravidade e mecanismo do trauma (7, 43).

Os primeiros relatos oficiais acerca de prejuízos cognitivos decorrentes de TCE grave ocorreram no início de 1940 (44-47). As lesões mais graves foram associadas aos maiores prejuízos cognitivos (48). Nos anos 90 algumas pesquisas ampliaram o entendimento do trauma grave entre os domínios cognitivos considerando o impacto e a extensão dos deficits diretamente relacionado aos domínios (49-51).

Nos últimos anos, as avaliações neuropsicológicas têm sido frequentemente utilizadas para verificar minúncias das condições cognitivas do paciente pós-trauma (52). Há concordância abundante na literatura mostrando dados de avaliações neuropsicológicas e considerando domínios cognitivos marcadamente afetados pelos desdobramentos pós-TCE: funcionamento executivo, atenção e memória estão entre os mais citados (41, 53-56).

O Funcionamento Executivo (FE) é mencionado por sua importância na regulação emocional, controle de impulsos, automonitoramento, flexibilidade

cognitiva, controle atencional, memória de trabalho, fluência verbal, planejamento e raciocínio (43, 56, 57). A porção pré-frontal do encéfalo tem seu papel central no FE e é amplamente conectado a regiões cerebrais posteriores (58-60). Seu funcionamento adequado, bem como dos demais domínios, depende da atividade coerente destas conexões antero-posteriores, e comumente são danificadas após o TCE grave (41). Com danos que comprometem gravemente a vida social dos acometidos (43).

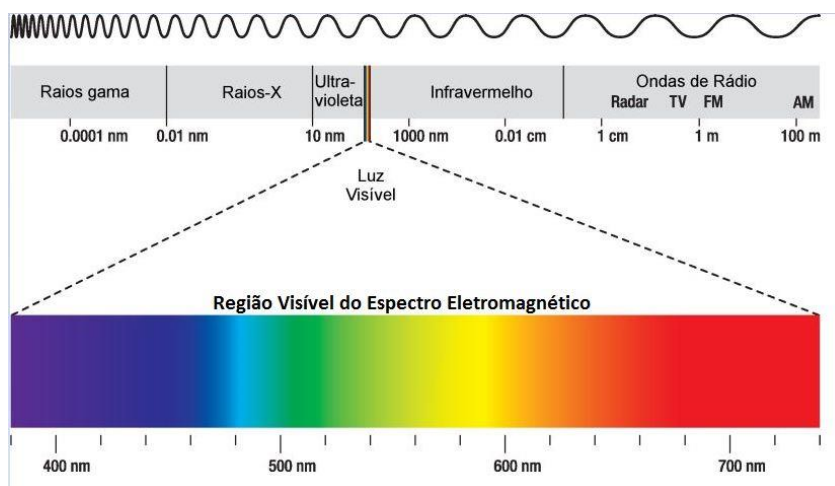
Déficits atencionais são repetidamente relatados como queixas cognitivas pós TCE, e muitas vezes também são caracterizados como redução na velocidade de processamento de informações (61-63). Entre os pacientes estas queixas são correlacionadas com elevada fadiga, baixa ou falta de concentração, distúrbios do sono, enquanto resultados secundários pós TCE, mas que agravam significativamente os déficits atencionais (54, 64-66).

Pacientes com TCE moderado ou grave tendem a apresentar déficits graves de memória (67, 68). Exibem dificuldades com o armazenamento e recuperação de informações em tarefas de aprendizado verbal (69) e memória visuoespacial (70). Domínios que são cruciais na manutenção adequada das tarefas cotidianas, tais como manejar informações apresentadas, aprender, lembrar a localização de objetos, operar dispositivos, deslocar-se e encontrar rotas (71).

Didaticamente estes domínios cognitivos (FE, processos atencionais e memória) aqui estão referidos separadamente, ocorre, porém, que estão interligados em seu funcionamento e se correlacionam na rede neural (40, 41). Exemplo disso é considerar que os pré-requisitos para que alguém possa planejar algo envolve um alinhamento cognitivo; têm que estar adequados: capacidades de memória, domínios atencionais, controle de impulsos, ponderamento de opções, flexibilidade cognitiva, raciocínio, e a capacidade para seguir metas e realizar ações complexas (56). A avaliação neuropsicológica identifica as possíveis correlações de déficits a partir da leitura integrada de seus resultados, indicando indícios da circuitaria neural afetada no indivíduo pós-TCE.

### 3.2. Efeitos da interação entre energia luminosa e tecido biológico

No final da década de 60 foi estudada experimentalmente a relação entre a energia do LASER (acrônimo de “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”) e o tecido biológico (72). E durante décadas acreditou-se que apenas a luz do LASER de baixa intensidade, uma fonte de radiação eletromagnética (figura 1) com configuração de espectro coerente, alcançaria resultados experimentais satisfatórios (73). Ocorreu, porém, nos últimos anos a descoberta de uma possibilidade de baixo custo e efeitos biológicos semelhantes. Os dispositivos com luzes de LED (Light Emitting Diode), capazes de produzir uma radiação com onda não-coerente, também de baixa intensidade, têm sido mostrados igualmente eficientes em pesquisas como potencial ferramenta terapêutica (13, 74-77).



Fonte: Peter Hermes Furian / Shutterstock.com

Figura 1 - Ilustração da região visível do Espectro eletromagnético

Ambos, LASER ou LED, terapeuticamente podem ser usados como “terapia de luz com baixa intensidade” (LLLT) ou “fotobiomodulação” (FBM), e consistem na interação entre um dispositivo com emissão de luz e o tecido biológico com o objetivo de acelerar o reparo tecidual, diminuir inflamação e gerar analgesia sem que haja o aquecimento com a danificação do tecido biológico e de modo não invasivo (74, 78-80)

De acordo com Hamblin, além dos estudos com resultados positivos, um dos pontos mais importantes vinculados ao reconhecimento da FBM na comunidade científica está relacionado ao progresso que houve na compreensão dos mecanismos de ação celulares e moleculares da energia luminosa sobre o tecido biológico (81). Neste sentido, o trabalho da biofísica Tiina Karu, pesquisadora do centro de pesquisa de tecnologia a LASER da Academia Russa de Ciências em Moscou tem sido fundamental na construção da base sólida que relaciona os efeitos positivos dos estudos aos seus respectivos mecanismos de ação (82).

As reações fisiológicas nesse mecanismo estão diretamente ligadas a uma interação envolvendo a absorção de um comprimento de onda específico de luz por moléculas fotoceptoras nas mitocôndrias (15). Após essa absorção, as moléculas assumem um estado eletronicamente excitado que desencadeiam processos moleculares primários (com início segundos ou minutos após a irradiação) e secundários – com duração de horas, dias ou mesmo semanas após a irradiação (15, 83, 84).

Embora estes processos primários e seus benefícios terapêuticos ainda não sejam totalmente conhecidos (85), dados atuais apontam que a absorção da energia luminosa (fótons) aconteça no citocromo C oxidase (COX), um complexo proteico transmembrana da crista mitocondrial interna envolvido no processo de produção de energia celular (11, 86) e que funciona como fotoceptor para irradiação de luz com comprimento de onda na região do vermelho e próximo ao infravermelho, entre 600–1200 nanômetros (nm) (87, 88).

A energia resultante dessa interação é convertida em potencial eletroquímico através da membrana interna da mitocôndria desencadeando aumento na atividade de toda a cadeia de transporte de elétrons; esse processo tende a melhorar o consumo de oxigênio celular, e aumentar a produção de adenosina trifosfato (ATP), elevando a energia celular disponível (73). Além disso, favorece a vasodilatação local pela liberação de Óxido Nítrico (NO) na corrente sanguínea local, promove a ativação de fatores de transcrição que podem levar ao aumento da expressão de genes relacionados à síntese

proteica, induz migração e proliferação celular e, possivelmente, a síntese de proteínas anti-apoptóticas e enzimas antioxidantes (89-91).

Já se sabe também que os cuidados acerca das definições dos parâmetros dos estudos com FBM são importantes. Os três principais parâmetros que devem ser definidos são: comprimento de onda (nm), densidade de potência (irradiância -  $\text{mW}/\text{cm}^2$ ) e densidade de energia fornecida (fluência -  $\text{J}/\text{cm}^2$ ) (92).

O comprimento de onda em torno de 630nm e valores de doses predominantes abaixo de  $5\text{J}/\text{cm}^2$  foram correlacionados aos efeitos biológicos que têm sido referidos no trabalho atual (15, 73, 76, 85, 93, 94). Doses ( $\text{J}/\text{cm}^2$ ) muito baixas, porém, não foram correlacionadas a tais efeitos, assim como doses mais altas resultam em inibição das funções celulares (95). O estudo em seres humanos recentemente publicado exemplifica a importância da dosimetria adequada: uma aplicação única de 1064nm no córtex pré-frontal esquerdo (8 min,  $250\text{mW}/\text{cm}^2$ ) em 20 voluntários saudáveis x grupo controle não obteve resultados apontando diferenças a partir da intervenção (96).

### **3.3. LED e Traumatismo Cranioencefálico**

Os benefícios da terapia com LED vermelho já foram mostrados com eficácia terapêutica a partir da configuração adequada de seus parâmetros, tais como comprimento de onda para a célula-alvo, irradiância e fluência (76). Um desafio adicional envolvendo seu uso transcraniano é a penetração no couro cabeludo, crânio e barreiras hematoencefálicas com profundidade que alcance o parênquima cerebral e produza os efeitos biológicos esperados (91).

O primeiro estudo de caso utilizando Terapia LED Transcraniano (TLT) em seres humanos vítimas de TCE foi com duas pacientes crônicas. A administração do LED em ambos os casos não seguiu padrão de execução, mas reestabeleceu a funcionalidade e rendeu algum grau de reinserção a ambas. A primeira paciente teve os seguintes parâmetros no dispositivo de LED: 9 diodos 633nm e 40 diodos 870nm. Era pós-graduada, poliglota, tinha demanda

profissional intelectualmente intensa e, após acidente no trânsito (TCE grave), foi afastada e dada como cognitivamente incapaz de retornar ao trabalho, tinha sintomas graves de depressão e ideação suicida. Iniciou o acompanhamento com TLT sete anos depois do acidente. Já no terceiro dia de uso a sua concentração e foco melhoraram. Ao longo do acompanhamento sua auto percepção melhorou, apresentou facilidade para inibir comportamentos inadequados, maior controle sobre suas explosões de raiva (que eram frequentes) e remissão dos sintomas de depressão.

No segundo caso (dispositivo: 9 diodos 633nm, 52 de 870nm) a paciente era bacharel, oficial militar de alta patente aposentada e trabalhava como consultora executiva em tecnologia, foi afastada após TCE grave. Em avaliação neuropsicológica antes de iniciar TLT apresentou déficits severos em funcionamento executivo, incluindo memória de trabalho, velocidade de processamento e flexibilidade cognitiva. Foi impedida de retorno laboral devido a disfunção cognitiva. Algumas semanas depois de iniciar TLT (diariamente) melhoraram sua impulsividade, irritações e reações de raiva. Após quatro meses de tratamento diário voltou ao seu trabalho em tempo integral. Ambos os casos relataram melhora no sono e nenhum efeito colateral (97, 98).

Em uma série de casos, onze vítimas de TCE em período crônico (tempo de lesão de 10 meses a 8 anos), com idade entre 26 a 62 anos foram submetidos a 18 sessões TLT (2 etapas de 10 minutos cada sessão). Os parâmetros do dispositivo tinham comprimento de onda misto (9 de 633nm e 52 de 870nm). Foram avaliados uma semana antes, um mês e dois meses depois de encerrada a TLT. Protocolo de avaliação neuropsicológica para Funcionamento Executivo (FE) e Memória Verbal (MV). Obtiveram resultados com melhoras significativas ao longo do tempo (FE  $p < 0,004$ ; MV  $p < 0,003$ ), além de relatos dos pacientes e familiares indicando melhor desempenho interpessoal e ocupacional, remissão de sintomas de transtorno de estresse pós-traumático e melhor qualidade do sono (99-101).

Até o presente, um ensaio randomizado com pacientes TCE foi realizado utilizando LED com análise comparativa em 3 grupos com 10 sujeitos em cada grupo (LED azul, 465nm; LED amarelo, 574nm; e placebo). Comparativamente

LED amarelo foi ineficaz, e o azul reduziu fadiga e sonolência diurna (desfecho primário) apenas durante o período da intervenção, com retorno aos níveis basais no resultado da avaliação da quarta semana após a intervenção. Nenhum dos comprimentos de onda produziu efeito significativo em sintomas de depressão e desempenho em vigilância psicomotora (53).

Outro estudo com LED (627nm) investigou os efeitos da TLT no fluxo sanguíneo cerebral em mulheres idosas. Vinte e cinco mulheres (idade média: 72 anos), foram avaliadas com Doppler Transcraniano pré e pós TLT. A intervenção durou 2 minutos (2x30 seg. região frontal e 2x30 seg. parietal) duas vezes por semana durante quatro semanas. E os resultados apontaram diferenças estatísticas significativas em todas as variáveis analisadas pelo Doppler. Houve modificação no fluxo sanguíneo nas artérias analisadas, a TLT melhorou a resposta sanguínea e vasomotora das artérias cerebrais médias e basilar, sugerindo que a luz do LED neste comprimento de onda atravessou as barreiras ósseas e hematoencefálicas (102).

Em um estudo mais recente, 12 vítimas de TCE crônico foram submetidos a 18 sessões de 20 minutos (durante 6 semanas) com um dispositivo de LED pulsado misto [vermelho (629 nm) e infravermelho (850nm)]. Foi o primeiro estudo a utilizar avaliação com uma bateria neuropsicológica e medidas de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (*SPECT*) para verificação de fluxo sanguíneo cerebral dos pacientes, com resultados que apontaram diferença estatística em 6 das 15 ferramentas cognitivas e aumento do fluxo sanguíneo em 8 dos 12 participantes (66,7%). Ou seja, sem efeitos colaterais relatados e com resultados indicando efeitos promissores a favor de estudos com LED transcraniano (103).

As últimas revisões disponíveis sobre o assunto mostram, com unanimidade, a importância acerca da produção de estudos randomizados controlados utilizando fotobiomodulação (91, 104, 105). O estudo atual é o primeiro ensaio clínico randomizado controlado com o objetivo de avaliar prospectivamente os efeitos da Terapia Transcraniana com LED vermelho no desempenho cognitivo de pacientes TCE moderado ou grave (106). O trabalho, portanto, foi organizado para responder se este tipo de intervenção tem relação



de causalidade com nossos desfechos e se está intervenção pode continuar sendo estudada como técnica terapêutica não farmacológica e não invasiva.

## **4. Métodos**

### **4.1. Delineamento**

Estudo longitudinal, prospectivo, comparativo, duplamente cego, multicêntrico, randomizado em dois grupos paralelos, Grupo A (n=18) em que os sujeitos receberam estimulação de um dispositivo ativo (TLT experimental) e Grupo B (n=18) em que os sujeitos receberam estimulação de um dispositivo inativo (TLT placebo).

O trabalho foi iniciado no serviço de Neurocirurgia do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), com recrutamentos e avaliação dos sujeitos da pesquisa a partir de Março de 2015.

Em abril de 2016 foi aprovado um adendo de inclusão de centro coparticipante para execução da coleta de dados, o “Instituto Salgado – Saúde Integral”, em Londrina. Local em que foram realizadas as avaliações e sessões de TLT. O recrutamento em Londrina foi realizado em parceria com dois hospitais da Universidade Estadual de Londrina (UEL), o Hospital Universitário e o Hospital das Clínicas, e a coleta nestes hospitais foi iniciada em setembro de 2016.

Em março de 2018 foi aprovado um novo adendo de inclusão de centro coparticipante para coleta de dados. O centro terciário de atenção em saúde, especializado em reabilitação, gerido pela Associação Reabilitar em parceria entre Governo Estadual e Federal: o Centro Integrado de Reabilitação (CEIR) em Teresina-PI, local com o maior fluxo de pacientes com lesão encefálica adquiridas na capital do estado. Todas as etapas da pesquisa ocorreram nas dependências do CEIR.

#### **4.2. Aspectos éticos e segurança**

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) com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 42092815.9.0000.0068. Foi aprovado também pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Divisão de Psicologia do HC-FMUSP (COSEPE) sob o nº 15/2014 (Anexo A).

Em Londrina, o recrutamento dos sujeitos nos hospitais vinculados à UEL foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UEL) pelo parecer Nº 198, processo 15477.2016.14 (Anexo B) mediante a orientação de um Termo de Confiabilidade e Sigilo (Anexo C). Em Teresina, o trabalho da pesquisa no CEIR foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HC-FMUSP) pelo parecer Nº 2.563.640 (Anexo D).

Todos os sujeitos que participaram desta pesquisa tiveram conhecimento dos objetivos e métodos da pesquisa, tiveram informações pessoais resguardadas sigilosamente e deram seu consentimento com leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Anexo E); poderiam ter desistido das atividades da pesquisa quando quisessem e sem que isso acarretasse qualquer problema de qualquer natureza.

O risco envolvendo esta pesquisa foi mínimo para os sujeitos e seus familiares, e o uso do LED foi considerado como uma técnica permitida em ensaios clínicos com humanos pela “Food and Drug Administration (FDA)” (12, 107). Já com relação a avaliação neuropsicológica, o desconforto eventual relacionado ao desgaste em sua execução seria aliviado com intervalos, o que nunca foi preciso.

O estudo foi conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética das instituições vinculadas e também baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), emendado em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989). O uso dos instrumentos de avaliação também foi realizado conforme os princípios éticos firmados nas declarações acima referidas e nas normas de ética do Ministério da Saúde (C.N.S. Resolução nº 196 10/10/96).

### 4.3. Caracterização da amostra

Para definir o tamanho da amostra foi levado em consideração o desvio padrão e o tamanho amostral com intervalo de confiança de 95% (108, 109). Trinta e seis sujeitos entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos, com histórico de TCE moderado ou grave (com pontuação igual ou menor que 12 na escala de Coma de Glasgow no primeiro atendimento emergencial) foram incluídos ou excluídos mediante os demais critérios:

- Inclusão – habilidade para compreender e seguir instruções em português; e tempo de TCE superior a 3 meses.
- Exclusão – não assinatura do TCLE; uso de drogas ilícitas; presença de falhas ósseas na região do crânio a ser estimulada; e quadro epilético refratário pós-TCE.

### 4.4. Instrumentos de avaliação

#### 4.4.1. Questionário

##### a) Questionário Estruturado (Anexo F)

#### 4.4.2. Bateria neuropsicológica

- a) Stroop Test Versão Victoria (Anexo I) é constituído de três cartões, o resultado do terceiro cartão avalia o desfecho primário (controle inibitório) do estudo. 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 e pintadas de marrom, rosa, azul ou verde; e o terceiro cartão (interferência de cores) também composto por 24 palavras (MARRON, ROSA, AZUL VERDE), repetidas seis vezes e pintadas com cores não correspondentes. Em cada cartão, o sujeito é solicitado a dizer o nome das cores (tinta) o mais rapidamente que conseguir. O escore é feito pelo tempo realizado em cada cartão (110).

- b) Trail Making Test (Partes A e B) (Anexo J), parte A envolve busca visual e atenção sustentada - o sujeito deve traçar linhas conectando consecutivamente círculos numerados numa sequência crescente. A parte B envolve busca visual e atenção alternada - o sujeito deve traçar linhas conectando alternadamente círculos com números e círculos com letra em uma sequência crescente e ordenada (111).
- c) Controlled Oral Word Association Test (Anexo K), o teste envolve verificação de produção espontânea de palavras a partir de regras específicas. É dividido em duas categorias: fonêmica e semântica. Na avaliação da fluência verbal fonêmica é solicitado ao sujeito que fale o maior número de palavras (durante 1 minuto para cada letra inicial) sendo as letras F, A e S. Não são permitidas palavras como nomes próprios, nomes de cidade, país nem conjugação de verbos ou palavras. A pontuação é feita a partir da soma das palavras corretas ditas. Na avaliação da fluência verbal semântica é solicitado ao sujeito que fale o maior número de animais em um minuto, a pontuação é feita a partir da somatória de animais referidos não repetidos durante o tempo estipulado (111).
- d) Five Point Test (Anexo L), envolve fluência não-verbal. A tarefa consiste em produzir o maior número possível de desenhos utilizando de dois a cinco pontos em uma matriz contendo 40 quadrados com cinco pontos cada, durante três minutos (110).
- e) Symbol Digit Test, versão oral (Anexo M), envolve atenção dividida. Consiste na apresentação de um modelo com nove códigos compostos por símbolos abstratos pareados cada um com um número. O examinando, tendo o modelo como base, deve ir respondendo verbalmente, o mais rápido possível, qual é o número correspondente a cada código apresentado em uma sequência aleatória durante um minuto e meio (110).

- f) Rey Auditory Verbal Learning Test (112, 113) (Anexo N), envolve memória episódica, aprendizado verbal e memória de reconhecimento. Consiste em uma lista de 15 substantivos simples (lista A), que são lidas em voz alta para o sujeito, com um intervalo de aproximadamente 1 segundo entre as 10 palavras, por cinco vezes consecutivas (A1 a A5). Após cada leitura da lista, é pedido ao sujeito que evoque as palavras que conseguir, não importando a ordem. Depois da quinta tentativa (A5), uma lista de interferência, também composta por 15 substantivos (lista B) é lida para o sujeito, sendo seguida a evocação (tentativa B1). Logo após a tentativa B1, pede-se ao sujeito que recorde as palavras da lista A, sem que ela seja, nesse momento, reapresentada (tentativa A6). Após um intervalo de 20 a 25 minutos, pede-se ao sujeito que evoque as palavras da lista A (A7), sem a apresentação da lista. Após a etapa A7 é realizada uma tarefa de reconhecimento, em que o sujeito deve identificar as 15 palavras da lista A em meio a 35 distratores (palavras da lista B e outras palavras semântica ou foneticamente associadas as palavras-alvo).
- g) Figura Complexa de Rey (114) (Anexo O), envolve planejamento visuoespacial e memória visuoespacial. Consiste em uma figura geométrica abstrata composta por várias partes. A aplicação é constituída por dois momentos: cópia e reprodução sem a figura. Os sujeitos são instruídos a copiar a figura e após 3 minutos é realizada a recuperação espontânea.
- h) Dígitos (subescala da Bateria de Inteligência de Wechsler para adultos – WAIS III) (115) (Anexo P). Esta escala envolve memória operacional e é composta por dígitos (números) que devem ser evocados na Ordem Direta (OD) e Ordem Inversa (OI). Sequências crescentes de dígitos são apresentadas oralmente na velocidade de um por segundo. Ao final de cada sequência, os sujeitos devem repeti-las na OD. O teste termina quando ocorrem erros em duas sequências de mesmo número de dígitos. Após o término da OD, o sujeito deve repetir uma

nova sequência de números na OI. A sequência de números varia de 2 a nove dígitos. Para cada spam apresentam-se dois ensaios e quando ocorrem erros nas duas sequências do mesmo spam, encerra-se a prova. A pontuação máxima corresponde à soma do número de sequências corretamente evocadas na ordem direta mais ordem inversa (máximo de 32 pontos).

- i) Sequencia de Números e Letras (subescala da Bateria de Inteligência de Wechsler para adultos – WAIS III) (115) (Anexo Q). Tarefa também envolve memória operacional. A execução requer que o sujeito organize, sequencialmente, 21 séries de números e letras apresentadas oralmente, colocando os números em ordem crescente e as letras em ordem alfabética. A aplicação do subteste é suspensa após o fracasso nas três tentativas de um item. O subteste é composto de sete séries de números e letras, com três tentativas cada. O número de elementos em cada série aumenta progressivamente, sendo que a primeira é composta de dois elementos, e a última, de oito.

#### **4.5. Dispositivos de LED**

Os dispositivos utilizados na pesquisa (um experimental e um placebo: figura 2) possuíam características físicas equivalentes, formato de capacete (21cm no eixo longitudinal e 17cm no eixo transversal, com área padronizada em 400 cm<sup>2</sup>); ambos com comprimento de onda de emissão de 632nm. O dispositivo experimental (figura 3), porém, possui 13 bobinas com conjuntos de quatro LEDs e potência óptica de saída de 830mW (irradiância), enquanto o dispositivo placebo possuiu uma bobina de LED com potência óptica de < 1mW.



Fonte: o próprio autor

Figura 2 - dispositivos de LED (Experimental e placebo) utilizados no estudo

As sessões com cada dispositivo tiveram duração de 30 minutos (1.800 segundos) e a quantidade de energia (dosimetria J/cm<sup>2</sup>) que foi entregue pelo dispositivo em cada sessão foi dada pelo seguinte cálculo: potência óptica (mW) x tempo de irradiação (segundos) / área do dispositivo. O que equivaleu ao seguinte resultado: 830mW x 1.800 seg. / 400 cm<sup>2</sup> = 3,74 J/cm<sup>2</sup> (fluência).



Fonte: o próprio autor

Figura 3 - imagem com o dispositivo de LED experimental ligado

#### 4.6. Procedimento

Em São Paulo-SP o recrutamento foi realizado através de divulgação junto aos membros do grupo de neurotraumatismo e de neuromodulação da Divisão de Neurocirurgia do HCFMUSP. Os membros destes grupos receberam uma breve explicação sobre os objetivos e critérios de elegibilidade do trabalho, e a partir daí os pacientes do ambulatório que se enquadraram foram

encaminhados. Todos os procedimentos em SP foram realizados no complexo do HC-FMUSP.

Em Londrina-PR o recrutamento aconteceu nos dois hospitais da UEL vinculados a pesquisa. Tanto no Hospital Universitário quanto no Hospital das Clínicas da UEL foram realizadas triagens nos prontuários dos pacientes, e os pré-selecionados foram convidados a participar da pesquisa. Os que aceitaram foram direcionados para o “Instituto Salgado – Saúde Integral”, local em que ocorreram as avaliações neuropsicológicas e as sessões de TLT.

Em Teresina-PI, dado o elevado fluxo de pacientes vítimas de TCE, o recrutamento aconteceu randomicamente no ambulatório de neurologia entre os pacientes que corresponderam aos critérios da pesquisa. Um médico neurologista responsável fez essa triagem, direcionou os pacientes para a avaliação neuropsicológica e, após a avaliação, um residente do curso de medicina, devidamente treinado, acompanhou as sessões de TLT com os pacientes.

Em todos os 3 centros foi apresentado o TCLE ao paciente na primeira entrevista e, se estivessem de acordo com todas as condições do trabalho, assinavam e eram direcionados à primeira avaliação neuropsicológica (com duração de uma hora e meia a duas horas). As avaliações ocorreram em três momentos distintos:

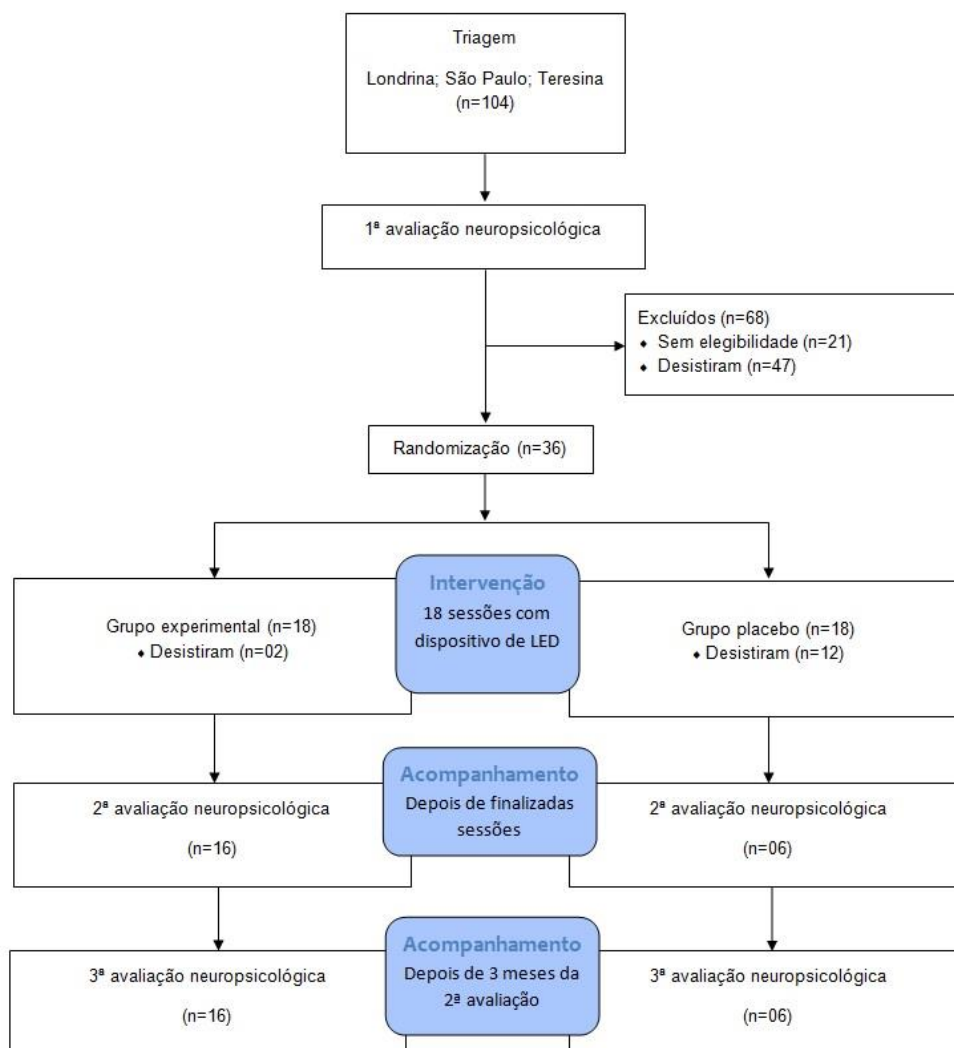
- M1 ou momento 1, até 4 semanas antes do início das sessões de TLT;
- M2 ou momento 2, uma semana após o término da TLT; e
- M3 ou momento 3, após 3 meses da TLT.

Após a realização de M1, os pacientes foram direcionados a equipe responsável (em São Paulo, Londrina ou Teresina) pela alocação dos pacientes na ordem de randomização com proporção 1:1 (capacete experimental ou placebo) iniciada pelo site [www.randomization.com](http://www.randomization.com), e assim foram alocados em Grupo A (experimental) ou Grupo B (placebo). As sessões de TLT tiveram 30



minutos de duração e foram realizadas 3 vezes por semanas durante 6 semanas (18 sessões).

Este estudo duplo-cego foi planejado para reduzir o viés nas avaliações sobre alterações cognitivas. Estavam cegos para a alocação nos grupos os pacientes, seus familiares e o responsável pelas avaliações neuropsicológicas. Os aplicadores da intervenção, porém, não estavam cegos para o tipo de intervenção e podiam quebrar o mascaramento do estudo se houvesse necessidade de tratar alguma condição clínica, em caso de emergências, efeitos adversos ou se o paciente decidisse abandonar o estudo e exigisse a informação em que grupo foi alocado. A figura 4 mostra o fluxograma do estudo.



Fonte: (116)

Figura 4 - fluxograma do estudo

#### 4.7. Análise Estatística

O procedimento de análise foi utilizado para todas as variáveis dependentes. Os pacientes que não receberam 60% da estimulação total foram considerados não aderentes. A verificação da normalidade da distribuição dos dados foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk. A estatística descritiva utilizou mediana e intervalo interquartil, bem como medidas de frequência absoluta e relativa (%). O teste de Friedman foi utilizado para comparações realizadas ao longo do tempo (Momentos 1, 2 e 3) em cada grupo (Placebo e Experimental) para cada uma das variáveis dependentes, quando foram identificadas diferenças significativas o teste de Wilcoxon, foi utilizado como *post-hoc* para identificar entre quais momentos as diferenças ocorreram. Diferenças entre os grupos (Placebo e Experimental) foram verificadas em cada um dos momentos (1, 2 e 3) para cada uma das variáveis dependentes mediante o teste U de Mann-Whitney. A significância adotada para as análises foi de  $p < 0,05$ . A análise dos dados foi realizada com o *software IBM SPSS Statistics for Windows, version 20* (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

## 5. Resultados

O processo de coleta de dados em São Paulo e Teresina aconteceu por encaminhamento no centro de pesquisa. Em Londrina, porém, a coleta aconteceu via busca de dados em prontuários, conforme mostram as tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - descrição da coleta nos prontuários nos dois hospitais em Londrina

	Contato Inválido	Idade errada	ECG Leve	ECG Moderado	ECG Grave	ECG não encontrada	Obito	Total
<b>Prontuários Descartados</b>	33	11	432	15	17	115	34	657
<b>Prontuários Enquadrados</b>	-	-	-	12	36	-	-	48
<b>Prontuários Verificados</b>	33	11	432	27	53	115	34	705

Tabela 2 - descrição dos prontuários enquadrados

	Moderado	Grave	Total
<b>Sujeitos convidados</b>	12	36	48
<b>Não aderiram</b>	10	29	39
<b>Desistentes</b>	1	2	3
<b>Concluídos</b>	1	5	6

O desenvolvimento do trabalho nos três locais aconteceu em períodos diferentes. Em São Paulo durante junho/2015 a abril/2018 (com 14 pacientes concluídos). Londrina entre abril/2016 a agosto/2018 (6 pacientes concluídos) e Teresina entre março/2018 a julho/2019 (2 pacientes concluídos). A descrição sociodemográfica dos pacientes concluídos está na Tabela 3.

Tabela 3 - Caracterização sociodemográfica da amostra

	<b>Experimental</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N16 (%)</b>	<b>N06 (%)</b>
<b>Gênero</b>		
Masculino	14 (63,6)	4 (18,2)
Feminino	2 (9,1)	2 (9,1)
<b>Faixa Etária</b>		
18 a 30	5 (22,8)	3 (13,7)
31 a 40	6 (27,3)	1 (4,5)
41 a 50	4 (18,2)	1 (4,5)
51 a 60	1 (4,5)	1 (4,5)
<b>Escolaridade</b>		
Fundamental Incompleto	5 (22,8)	2 (9,1)
Fundamental Completo	0	0
Médio Incompleto	3 (13,7)	2 (9,1)
Médio Completo	3 (13,7)	0
Superior Incompleto	5 (22,8)	1 (4,5)
Superior Completo	0	1 (4,5)
<b>Mecanismo de Trauma</b>		
Acidente de trânsito	10 (45,4)	5 (22,8)
Queda plano elevado	3 (13,7)	0
Queda própria altura	0	1 (4,5)
Agressão física	2 (9,1)	0
Atropelamento	1 (4,5)	0
<b>Escala de Coma de Glasgow</b>		
Moderado	1 (4,5)	1 (4,5)
Grave	15 (68,2)	5 (22,8)

### 5.1.1. Funcionamento Executivo

Apesar dos valores amostrais finais (GP=6 e GE=16), nem todos responderam a todos os instrumentos, o que gerou um valor amostral analisado diferente entre os instrumentos utilizados. Não houve imputação, e a análise dos dados foi realizada apenas com os que cumpriram todas as etapas do estudo.

Em cada tabela está indicado o número correspondente à amostra analisada pelos instrumentos. A análise correspondente ao Objetivo Primário da pesquisa foi realizada pelo teste Stroop, especificamente checado pelo cartão 3 (Stroop 3 Bruto e Z-escore) mostrado na Tabela 4, abaixo.

Tabela 4 - Comparações entre grupo experimental (GE n=14) e placebo (GP n=4) para o stroop - dados brutos e Z-escore, Mediana (Intervalos Interquartis)

		<b>Momento 1 (M1)</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>p<sup>2</sup></b>
GP	Stroop 1 (Bruto)	30,0 (21,3; 36,5)	20,0 (17,0; 32,8)	23,5 (17,5; 28,0)	0,165
GE	Stroop 1 (Bruto)	23,0 (16,3; 26,0)	18,5 (16,0; 22,8)	19,0 (14,8 - 27,8)	0,180
	<b>p<sup>1</sup></b>	0,088	0,454	0,487	
GP	Stroop 2 (Bruto)	27,5 (21,8; 32,5)	26,0 (17,5; 47,3)	31,5 (23,8; 40,8)	0,368
GE	Stroop 2 (Bruto)	27,0 (21,5; 33,5)	22,0 (18,0; 36,3)	24,5 (16,5; 34,5)	0,694
	<b>p<sup>1</sup></b>	1,000	0,790	0,242	
GP	Stroop 3 (Bruto)	38,5 (26,0; 48,8)	41,5 (25,3; 42,8)	46,0 (29,3; 47,0)	0,135
GE	Stroop 3 (Bruto)	39,5 (29,3; 48,5)	35,0 (24,3; 47,5)	33,0 (23,8; 44,3)	0,168
	<b>p<sup>1</sup></b>	1,000	0,958	0,366	
GP	Stroop 1 (Z-escore)	-5,5 (-11,0; -3,0)	-4,0 (-11,0; -2,3)	-6,5 (-7,0; -3,0)	0,607
GE	Stroop 1 (Z-escore)	-5,5 (-8,0; -1,8)	-3,5 (-5,3; -2,8)	-4,0 (-8,3; -1,8)	0,144
	<b>p<sup>1</sup></b>	0,521	0,706	0,709	
GP	Stroop 2 (Z-escore)	-4,0 (-7,3; -2,3)	-4,0 (-12,8; -1,3)	-6,0 (-10,3; -3,3)	0,368
GE	Stroop 2 (Z-escore)	-5,0 (-7,5; -2,8)	-3,0 (-8,3; -1,8)	-4,0 (-7,3; -0,8)	0,558
	<b>p<sup>1</sup></b>	0,748	0,788	0,284	
GP	Stroop 3 (Z-escore)	-1,5 (-2,8; -1,0)	-2,0 (-2,0; -0,5)	-2,0 (-2,0; -1,3)	0,717
GE	Stroop 3 (Z-escore)	-2,0 (-3,0; -0,8)	-1,5 (-3,3; 0,0)	-1,0 (-3,0; 0,0)	0,255
	<b>p<sup>1</sup></b>	0,956	0,956	0,385	

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman

A análise destes dados não apontou diferença significativa nas comparações entre os GP e GE em cada um dos 3 momentos a partir do teste de Mann-Whitney, e nem longitudinalmente na comparação entre os momentos (1, 2 e 3) pelo teste de Friedman.

Do funcionamento executivo, além do controle inibitório medido pelo *Stroop*, também foi avaliada fluência verbal fonêmica (FAS) e semântica (categoria animais) pelo *COWAT*; foi avaliada fluência não verbal pelo *Five Points Test*; planejamento visuoconstrutivo pela Figura Complexa de Rey, cópia; e Memória Operacional por dois instrumentos: Sequência de Números e Letras e Dígitos. As tabelas de 5 a 10 abaixo mostram os demais dados obtidos.

Tabela 5 - Comparações entre grupo experimental (GE n=16) e placebo (GP n=6) para o COWAT (fonêmico) - dados brutos e Z-escore, Mediana (Intervalos Interquartis)

	Momento 1 (M1)	M2	M3	$p^2$	M1 vs M2 $p^3$	M1 vs M3 $p^3$	M2 vs M3 $p^3$
GP COWAT (Bruto)	21,0 (18,3; 27,8)	23,0 (19,0; 29,8)	25,0 (21,0; 31,8)	<b>0,048</b>	0,427	<b>0,027</b>	0,416
GE COWAT (Bruto)	29,5 (18,5; 36,0)	30,5 (25,3; 40,0)	28,5 (25,0; 39,0)	0,333			
$p^1$	0,268	<b>0,039</b>	0,252				
GP COWAT (Z-escore)	-2,0 (-2,0; -1,0)	-1,5 (-2,0; -1,0)	-1,5 (-2,0; -0,8)	0,368			
GE COWAT (Z-escore)	-1,0 (-2,0; 0,0)	-1,0 (-1,0; 0,0)	-1,0 (-1,0; -0,3)	0,236			
$p^1$	0,134	<b>0,018</b>	<b>0,088</b>				

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman, 3 - Valor-p Wilcoxon (post-hoc)

Tabela 6 - Comparações entre grupo experimental (GE n=15) e placebo (GP n=6) para COWAT (semântico) - dados brutos e Z-escore, Mediana (Intervalos Interquartis)

	Momento (M1)	M2	M3	$p^2$
GP COWAT (Bruto)	13,0 (10,5; 14,8)	12,5 (10,3; 15,5)	13,5 (9,8; 17,5)	0,170
GE COWAT (Bruto)	13,0 (11,0; 16,0)	12,0 (10,0; 16,0)	14,0 (11,0; 17,0)	0,712
$p^1$	0,844	0,938	0,583	
GP COWAT (Z-escore)	-2,0 (-2,3; -1,0)	-1,5 (-2,3; -1,0)	-1,5 (-2,3; -0,8)	0,472
GE COWAT (Z-escore)	-2,0 (-2,0; -1,0)	-2,0 (-2,0; -1,0)	-1,0 (-2,0; -1,0)	0,350
$p^1$	0,646	0,902	0,485	

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman

O COWAT é um teste de fluência verbal e está relacionado à avaliação de produção espontânea de palavras sob condições pré-estabelecidas. A tabela 5 indica que os dados brutos no GP apresentaram diferença significativa ( $p=0,048$ ) na análise longitudinal na comparação entre M1 e M3 ( $p=0,027$ ). Houve também diferença na comparação transversal no M2 entre GP e GE nos dados brutos ( $p=0,039$ ) e nos dados pelo z-escore ( $p=0,018$ ). Com tendência a melhora apontada na comparação transversal entre GP e GE no M3 ( $p=0,088$ ). Não

houve diferença estatística para a versão semântica do teste (tabela 6) na comparação transversal e longitudinal entre os grupos.

O *Five Points* é um teste análogo a testes de fluência verbal, porém apresentado em uma versão não verbal (110). Já a Figura complexa de Rey foi utilizada como um teste para medida de planejamento visuoconstrutivo na execução da cópia. Na tabela 7 e 8 respectiva a estes testes também não houve diferença na comparação transversal e longitudinal entre os grupos. Com ressalva de tendência a diferença estatística longitudinal no GE pelo z-escore ( $p=0,070$ ) na tabela 7.

Tabela 7 - Comparações entre grupo experimental (GE n=15) e placebo (GP n=5) para o Five - dados brutos e Z-escore, Mediana (Intervalos Interquartis)

		Momento 1 (M1)	M2	M3	$p^2$
GP	Five Points (Bruto)	24,0 (9,5; 26,0)	18,0 (10,5; 29,0)	23,0 (17,0; 24,5)	0,819
GE	Five Points (Bruto)	20,0 (16,0; 25,0)	17,0 (15,0; 25,0)	20,0 (15,0; 25,0)	0,330
$p^1$		0,827	0,930	0,861	
GP	Five Points (Z-escore)	-1,0 (-2,5; -1,0)	-2,0 (-2,5; -0,5)	-1,0 (-1,5; -1,0)	0,549
GE	Five Points (Z-escore)	-1,0 (-2,0; -1,0)	-2,0 (-2,0; -1,0)	-1,0 (-2,0; -1,0)	<b>0,070</b>
$p^1$		0,545	0,925	0,673	

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman

Tabela 8 - Comparações entre grupo experimental (GE n=16) e placebo (GP n=4) para Figura de Rey cópia - dados brutos e Z-escore, Mediana (Intervalos Interquartis)

		Momento 1 (M1)	M2	M3	$p^2$
GP	Figura Rey cópia (Bruto)	32,0 (29,0; 35,8)	32,5 (21,8; 35,8)	30,5 (25,3; 35,8)	0,751
GE	Figura Rey cópia (Bruto)	29,0 (20,5; 32,8)	30,0 (20,5; 34,0)	29,0 (23,3; 33,8)	0,793
$p^1$		0,275	0,419	0,394	
GP	Figura Rey cópia (Z-escore)	0,0 (-2,0; 2,0)	0,5 (-5,5; 2,0)	-0,5 (-3,8; 2,0)	0,607
GE	Figura Rey cópia (Z-escore)	-1,5 (-4,8; 0,8)	-1,0 (-6,8; 1,0)	-1,5 (-5,0; 1,0)	0,947
$p^1$		0,252	0,340	0,317	

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman

Na avaliação de Memória Operacional verificou-se que não ocorreu diferença significativa nas análises de SNL (Tabela 9). O Dígitos, no entanto, apresentou significância no GE pelos dados brutos ( $p<0,001$ ) com diferença

entre M1 e M3 ( $p=0,034$ ), e significância no GE pelos dados a partir da escala do Ponderado ( $p=0,022$ ) com diferença entre M1 e M3 ( $p=0,015$ ). A diferença apontada no GP (bruto) pelo teste de Friedman ( $p=0,008$ ) não foi identificada pelo post-hoc (Tabela 10). Transversalmente houve diferença entre GP e GE no M3 pelos dados brutos ( $p=0,055$ ) e tendência pelo z-escore ( $p=0,099$ ).

Tabela 9 - Comparações entre grupo experimental (GE n=15) e placebo (GP n=4) para Sequência de Números e Letras (SNL) - dados brutos e ponderados, Mediana (Intervalos Interquartis)

		Momento 1 (M1)	M2	M3	$p^2$
GP	SNL (Bruto)	6,5 (3,8; 7,0)	5,0 (2,5; 6,8)	4,0 (2,3; 5,8)	0,150
GE	SNL (Bruto)	6,0 (3,0; 8,0)	5,0 (3,0; 9,0)	7,0 (4,0; 10,0)	0,331
$p^1$		0,960	0,512	0,159	
GP	SNL (Ponderado)	8,5 (6,5; 9,8)	7,5 (5,5; 8,8)	7,0 (5,3; 10,3)	0,368
GE	SNL (Ponderado)	8,0 (6,0; 11,0)	7,0 (6,0; 11,0)	8,0 (7,0; 12,0)	0,250
$p^1$		0,960	0,686	0,338	

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman

Tabela 10 - Comparações entre grupo experimental (GE n=16) e placebo (GP n=5) para Dígitos - dados brutos e ponderados, Mediana (Intervalos Interquartis)

		Momento 1 (M1)	M2	M3	$p^2$	M1 vs M2 $p^3$	M1 vs M3 $p^3$	M2 vs M3 $p^3$
GP	Dígitos (Bruto)	8,0 (6,5; 9,5)	8,0 (8,0; 11,5)	9,0 (8,0; 10,5)	0,008	0,066	0,083	0,564
GE	Dígitos (Bruto)	10,0 (8,3; 12,8)	11,0 (8,3; 13,8)	11,0 (10,0; 14,0)	<0,001	0,161	0,034	0,214
$p^1$		0,106	0,242	0,055				
GP	Dígitos (Ponderado)	7,0 (6,0; 8,5)	8,0 (7,0; 9,5)	8,0 (7,5; 9,5)	0,071			
GE	Dígitos (Ponderado)	9,0 (7,3; 10,0)	9,0 (7,3,0; 11,8)	9,0 (9,0; 11,8)	0,022	0,145	0,015	0,244
$p^1$		0,103	0,316	0,099				

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman, 3 - Valor-p Wilcoxon (post-hoc)

### 5.1.2. Processos Atencionais

A avaliação dos processos atencionais foi realizada por dois testes, o *Symbol Digit*, utilizado como medida para atenção dividida, e pelo *Trail Making Test* (TMT) A e B, utilizado como medida para atenção sustentada (parte A) e atenção alternada (parte B). A tabela 11 apresenta os dados obtidos pela aplicação do TMTA e aponta diferença significativa para o GE a partir da escala do Z-escore ( $p=0,045$ ), sendo que o teste post-hoc identificou diferença entre M2



e M3 ( $p=0,044$ ) e tendência entre M1 e M3 ( $p=0,062$ ). A versão do TMTB não foi analisada, pois não houve preenchimento suficiente do instrumento. Já a tabela 12 do *Symbol Digit* não mostrou significância entre as comparações analisadas.

Tabela 11 - Comparações entre grupo experimental (GE n=16) e placebo (GP n=5) para o TMTA - dados brutos e Z-escore, Mediana (Intervalos Interquartis)

	Momento 1 (M1)	M2	M3	$p^2$	M1 vs M2 $p^3$	M1 vs M3 $p^3$	M2 vs M3 $p^3$
GP TMTA (Bruto)	78,0 (61,5; 149,0)	61,0 (38,5; 107,0)	71,0 (38,0; 89,5)	0,091			
GE TMTA (Bruto)	61,0 (49,3; 99,5)	60,5 (30,5; 89,5)	52,0 (30,0; 70,3)	0,269			
$p^1$	0,363	1,000	0,482				
GP TMTA (Z-escore)	-4,0 (-12,0; -3,5)	-2,0 (-8,0; -1,0)	-5,0 (-5,5; -1,0)	0,056			
GE TMTA (Z-escore)	-3,0 (-7,0; -2,0)	-3,0 (-6,0; -0,3)	-2,0 (-4,5; -0,0)	<b>0,045</b>	0,916	<b>0,062</b>	<b>0,044</b>
$p^1$	0,213	0,934	0,359				

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman, 3 - Valor-p Wilcoxon (post-hoc)

Tabela 12 - Comparações entre grupo experimental (GE n=14) e placebo (GP n=4) para o Symbol Digit - dados brutos e Z-escore, Mediana (Intervalos Interquartis)

	Momento 1 (M1)	M2	M3	$p^2$
GP Symbol Digit (Bruto)	35,5 (24,5; 43,5)	33,5 (17,3; 47,5)	28,0 (25,8; 42,3)	0,779
GE Symbol Digit (Bruto)	29,5 (21,5; 38,5)	28,5 (21,0; 46,0)	35,0 (28,0; 44,3)	0,133
$p^1$	0,456	0,873	0,425	
GP Symbol Digit (Z-escore)	-2,0 (-3,5; -2,0)	-2,5 (-3,8; -1,3)	-2,5 (-3,8; -1,3)	0,779
GE Symbol Digit (Z-escore)	-3,0 (-3,3; -2,0)	-3,0 (-3,3; -2,0)	-2,0 (-3,0; -1,8)	0,289
$p^1$	0,434	0,826	0,869	

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman

### 5.1.3. Memória Episódica Verbal e Visuoconstrutiva

Os resultados para memória episódica verbal foram coletados a partir da aplicação do *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) e estão apresentados nas tabelas 13 (dados brutos) e 14 (dados pelo Z-escore). Em ambas as tabelas estão evocação imediata (RAVLT 1 a 5), evocação após interferência (RAVLT A6), evocação tardia (RAVLT A7) e reconhecimento.

A verificação da tabela 13 mostra diferença significativa no GP para o RAVLT 1 a 5 ( $p=0,015$ ) sendo que o *post-hoc* apontou diferença entre M1 e M2 ( $p=0,043$ ), bem como entre M1 e M3 ( $p=0,043$ ). Diferença significativa no GP para o RAVLT A6 ( $p=0,034$ ) com o *post-hoc* apontando diferença entre M2 e M3 ( $p=0,039$ ). Diferença significativa no GP para o RAVLT A7 ( $p=0,029$ ) com o *post-hoc* apontando diferença entre M1 e M3 ( $p=0,038$ ); e na análise longitudinal do GE para o RAVLT A7 ( $p=0,004$ ) com diferença entre M1 e M3 ( $p=0,006$ ), assim como entre M2 e M3 ( $p=0,008$ ).

Tabela 13 - Comparações entre grupo experimental (GE n=12) e placebo (GP n=5) para o RAVLT - dados brutos, Mediana (Intervalos Interquartis)

		Momento (M1)	M2	M3	$p^2$	M1 vs M2 $p^3$	M1 vs M3 $p^3$	M2 vs M3 $p^3$
GP	RAVLT 1 a 5	34,0 (30,5; 41,0)	38,0 (32,5; 47,5)	42,0 (40,0; 53,0)	<b>0,015</b>	<b>0,043</b>	<b>0,043</b>	0,078
GE	RAVLT 1 a 5	33,5 (28,5; 39,8)	40,0 (34,5; 44,5)	39,5 (31,3; 45,8)	<b>0,087</b>			
	$p^1$	0,833	0,792	0,268				
GP	RAVLT A6	6,0 (5,0; 7,5)	6,0 (4,0; 8,5)	8,0 (6,5; 10,5)	<b>0,034</b>	1,000	<b>0,066</b>	<b>0,039</b>
GE	RAVLT A6	4,5 (3,0; 8,3)	8,0 (5,0; 8,0)	7,0 (6,0; 8,0)	0,282			
	$p^1$	0,312	0,421	0,308				
GP	RAVLT A7	6,0 (4,5; 7,0)	6,0 (5,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,5)	<b>0,029</b>	0,102	<b>0,038</b>	0,102
GE	RAVLT A7	4,5 (3,3; 7,0)	6,0 (5,0; 8,5)	6,5 (6,0; 9,8)	<b>0,004</b>	0,089	<b>0,006</b>	<b>0,008</b>
	$p^1$	0,364	0,747	0,416				
GP	Reconhecimento	11,0 (8,0; 12,0)	13,0 (10,5; 14,0)	14,0 (9,5; 14,0)	<b>0,091</b>			
GE	Reconhecimento	13,0 (10,3; 13,8)	12,5 (9,3; 14,0)	13,0 (12,0; 14,0)	0,152			
	$p^1$	0,150	0,668	0,744				

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman, 3 - Valor-p Wilcoxon (*post-hoc*)

A verificação da tabela 14 mostra diferença no GP para o RAVLT 1 a 5 ( $p=0,014$ ) com diferença na análise longitudinal entre M1 e M3 ( $p=0,038$ ), bem como entre M2 e M3 ( $p=0,046$ ). Mostra diferença no GE para o RAVLT 1 a 5 ( $p=0,038$ ) com o *post-hoc* apontando diferença de  $p=0,057$  entre M1 e M3. Mostra significância no GP para o RAVLT A7 ( $p=0,015$ ) com diferença na análise longitudinal entre M1 e M3 ( $p=0,025$ ); bem como para M2 e M3 ( $p=0,046$ ). E na análise longitudinal do GE para o RAVLT A7 ( $p=0,002$ ) com diferença entre M1 e M3 ( $p=0,007$ ) e M2 e M3 ( $p=0,005$ ).

Tabela 14 - Comparações entre grupo experimental (GE n=12) e placebo (GP n=5) para o RAVLT – dados pelo Z-escore, Mediana (Intervalos Interquartis)

		Momento (M1)	M2	M3	$p^2$	M1 vs M2 $p^3$	M1 vs M3 $p^3$	M2 vs M3 $p^3$
GP	RAVLT 1 a 5	-2,0 (-3,0; -1,5)	-2,0 (-2,5; -0,5)	-1,0 (-1,5; -0,0)	<b>0,014</b>	<b>0,083</b>	<b>0,038</b>	<b>0,046</b>
GE	RAVLT 1 a 5	-2,5 (-3,0; -2,0)	-2,0 (-2,0; -1,0)	-1,5 (-3,0; -1,0)	<b>0,038</b>	<b>0,080</b>	<b>0,057</b>	<b>0,655</b>
	$p^1$	<b>0,695</b>	<b>0,956</b>	<b>0,247</b>				
GP	RAVLT A6	-3,0 (-3,5; -2,0)	-3,0 (-4,0; -1,5)	-2,0 (-2,5; -0,5)	<b>0,059</b>			
GE	RAVLT A6	-3,5 (-4,0; -1,5)	-2,0 (-3,0; -2,0)	-2,0 (-3,0; -2,0)	<b>0,142</b>			
	$p^1$	<b>0,449</b>	<b>0,347</b>	<b>0,340</b>				
GP	RAVLT A7	-2,0 (-3,0; -1,5)	-2,0 (-3,0; -1,0)	-1,0 (-2,0; -0,5)	<b>0,015</b>	<b>0,317</b>	<b>0,025</b>	<b>0,046</b>
GE	RAVLT A7	-3,0 (-3,8; -2,0)	-2,0 (-3,0; -1,3)	-2,0 (-2,0; -0,3)	<b>0,002</b>	<b>0,101</b>	<b>0,007</b>	<b>0,005</b>
	$p^1$	<b>0,223</b>	<b>0,911</b>	<b>0,729</b>				
GP	Reconhecimento	-2,0 (-3,5; -1,0)	-0,0 (-2,0; -0,5)	-0,0 (-2,5; -0,0)	<b>0,056</b>			
GE	Reconhecimento	-0,0 (-2,0; -0,0)	-0,5 (-2,8; -0,0)	-0,0 (-1,0; -0,0)	<b>0,232</b>			
	$p^1$	<b>0,159</b>	<b>0,371</b>	<b>0,501</b>				

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman, 3 - Valor-p Wilcoxon (post-hoc)

A tabela 15 mostra resultados da aplicação da Figura Complexa de Rey com evocação na ausência da figura modelo. Dados brutos e normalizados pela escala do Z-escore não apresentaram diferenças nas análises transversais e longitudinais.

Tabela 15 - Comparações entre grupo experimental (GE n=14) e placebo (GP n=4) para Figura de Rey evocação imediata - dados brutos e Z-escore, Mediana (Intervalos Interquartis)

		Momento 1 (M1)	M2	M3	$p^2$
GP	Figura Rey ev. imed. (Bruto)	8,0 (4,8; 21,0)	11,0 (8,5; 26,3)	12,0 (8,5; 25,3)	0,174
GE	Figura Rey ev. imed. (Bruto)	13,0 (7,5; 19,8)	13,0 (11,5; 23,3)	16,5 (9,8; 24,5)	0,115
	$p^1$	<b>0,489</b>	<b>0,521</b>	<b>0,709</b>	
GP	Figura Rey ev. imed. (Z-escore)	-3,0 (-3,8; 0,0)	-2,5 (-3,0; 1,0)	-2,0 (-2,8; 0,3)	0,187
GE	Figura Rey ev. imed. (Z-escore)	-2,0 (-3,0; -0,8)	-2,0 (-2,3; 0,0)	-1,0 (-2,3; 0,3)	0,264
	$p^1$	<b>0,272</b>	<b>0,547</b>	<b>0,587</b>	

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman

A tabela 16 apresenta a síntese dos resultados com diferenças estatísticas significativas e que foram discutidas na sessão seguinte.

Tabela 16 - Resultados com diferença estatística no GE para as análises transversais (p1) e longitudinais (p2 e p3)

Grupo Experimental	Transversal (p <sup>1</sup> )	Longitudinal (p <sup>2</sup> e p <sup>3</sup> )
<b>Funcionamento Executivo</b>		
COWAT (Bruto)	M2 (p=0,039)	-
COWAT (Z-escore)	M2 (p=0,018)	-
Dígitos (Bruto)	M3 (p=0,055)	(p <sup>2</sup> <0,001) M1 vs M3 (p <sup>3</sup> =0,034)
Dígitos (Ponderado)	-	(p <sup>2</sup> =0,022) M1 vs M3 (p <sup>3</sup> =0,015)
<b>Processos Atencionais</b>		
TMTA (Z-escore)	-	(p <sup>2</sup> =0,045) M2 vs M3 (p <sup>3</sup> =0,044)
<b>Memórias</b>		
RAVLT 1 a 5 (Z-escore)	-	(p <sup>2</sup> =0,038) M1 vs M3 (p <sup>3</sup> =0,057)
RAVLT A7 (Bruto)	-	(p <sup>2</sup> =0,004) M1 vs M3 (p <sup>3</sup> =0,006) / M2 vs M3 (p <sup>3</sup> =0,008)
RAVLT A7 (Z-escore)	-	(p <sup>2</sup> =0,002) M1 vs M3 (p <sup>3</sup> =0,007) / M2 vs M3 (p <sup>3</sup> =0,005)

Nota: 1 - Valor-p Mann-Whitney, 2 - Valor-p Friedman, 3 - Valor-p Wilcoxon (post-hoc)

## 6. Discussão

Nosso trabalho foi o primeiro ensaio clínico randomizado duplo cego com grupos controlados a utilizar um dispositivo em forma de capacete de LED apenas vermelho, para avaliar prospectivamente os efeitos cognitivos desta técnica em pacientes com TCE moderado ou grave. As análises dos dados foram divididas em (1) comparações transversais entre GP vs GE nos momentos 1, 2 e 3; e (2) comparações longitudinais no momento 1, 2 e 3 no GP e no GE, para os efeitos da intervenção. O mascaramento foi encerrado apenas após a conclusão da coleta de dados.

A amostra deste trabalho foi composta por população masculina (81,8%) de faixa etária entre 18 e 40 anos (68,3%) escolaridade até o ensino médio incompleto (54,7%), vítimas de acidente envolvendo trânsito (68,2%) e com registro grave na ECG na admissão emergencial (91%). Perfil que corresponde à incidência localizada na literatura que aponta predominância de jovens adultos do sexo masculino com menos de 40 anos acidentados em colisões de trânsito (4, 24).

Uma limitação deste estudo, e que pode ter afetado a condição amostral, foi que não houve nenhum apoio de órgão de fomento. A expansão dos locais de recrutamento aconteceu conforme avançamos com dificuldades de recrutamento e adesão nos centros de pesquisa iniciais. Um fator crucial foi a quantidade de sessões a que os pacientes foram submetidos. Para completar a pesquisa cada paciente teve que se deslocar 21 vezes (3 avaliações + 18 sessões TLT) sem custeio de transporte nem alimentação, na maioria das vezes com a demanda de um acompanhante até o centro de pesquisa.

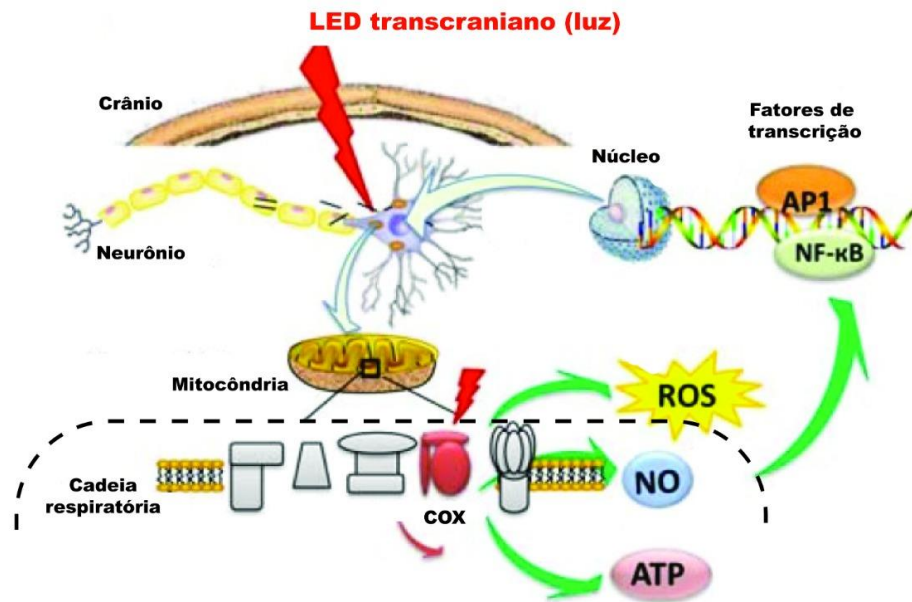
A maioria das perdas amostrais aconteceu antes ou depois da primeira avaliação neuropsicológica com pacientes que agendaram e não foram, ou foram e não cumpriam com todos os critérios de elegibilidade, ou realizaram a primeira avaliação e não continuaram. As principais perdas amostrais aconteceram no GP com pacientes que desistiram aleatoriamente ao longo das 6 semanas de intervenção. Porém, todos os pacientes que finalizaram as 6 semanas fizeram as segunda e terceiras avaliações de seguimento (Figura 5).

Especificamente em Londrina, único local em que o recrutamento aconteceu por busca de prontuários em dois hospitais, foram 705 prontuários checados e 6 pacientes concluídos no estudo (Tabela 1 e 2). O manuseio dos prontuários mostrou (aleatoriamente) preenchimentos com padronização precária, imprecisão, inelegibilidade e falta de dados. Dificuldades adicionais foram a não adesão de outros hospitais e centros potenciais para a coleta que foram buscados.

Após estas considerações, a discussão dos achados contém uma breve contextualização acerca da interação entre tecido biológico, energia luminosa pelo LED, relação entre efeitos do LED/TCE e, em seguida, a sequência dos resultados conforme foram apresentados em sua sessão: funcionamento executivo, processos atencionais e memória episódica verbal e visuoespacial, com ênfase nos 4 instrumentos que apresentaram valor de  $P < 0,05$  (Tabela 16).

A utilização da luz com baixa intensidade, de modo terapêutico, a partir da energia do LED tem envolvido um número crescente de pesquisas, a compreensão que já se tem sobre seus efeitos está em definir ajustes entre condições da aplicação x condição nosológica, o que, com outras palavras, seria caminhar para a definição de quais seriam os parâmetros adequados [comprimento de onda, densidade de potência, densidade de energia fornecida, característica da luz (pulsada, contínua ou mista), quantidade de sessões, técnica de aplicação e tempo de irradiação] para demandas de tratamento específicas (12, 14, 117, 118).

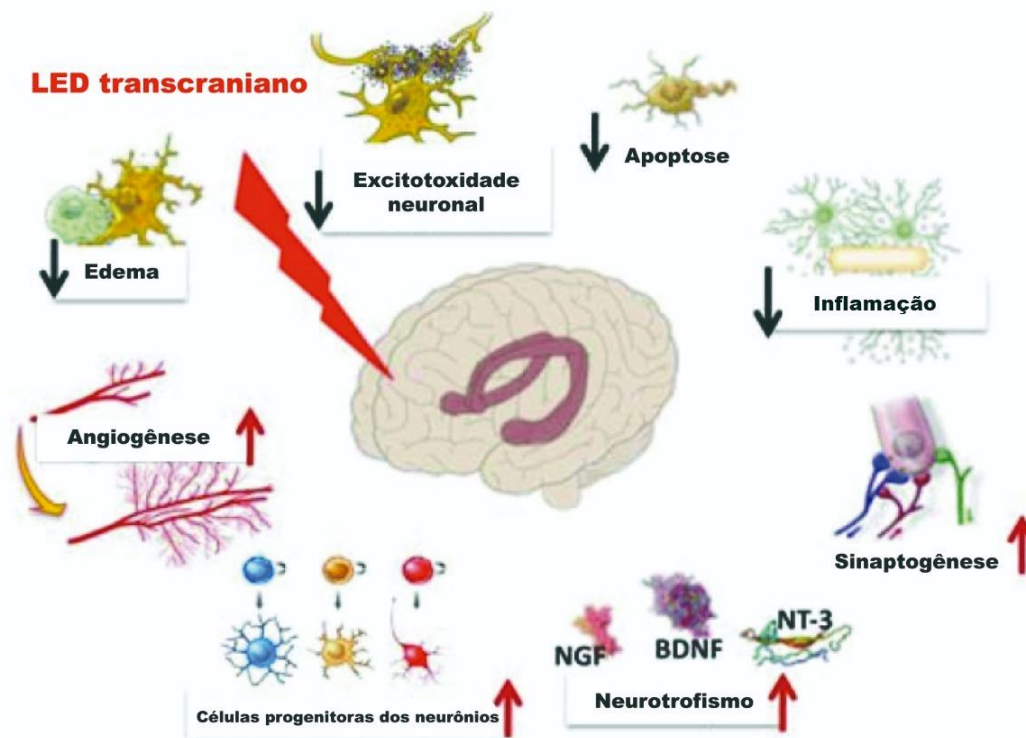
Diferentes níveis de compreensão dos efeitos da TLT podem ser didaticamente estabelecidos. Sem fins classificatórios, mas com o objetivo de distribuir categoricamente a temática, foram eleitos 4 níveis (molecular, neuronal, cognitivo e funcional). O nível molecular está ilustrado e descrito a partir da figura 5.



Fonte: (117)

Figura 5 – descrição de vias de sinalização intracelular após aplicação de TLT

As mitocôndrias são as organelas celulares responsáveis pelo elo entre a energia luminosa do LED e a cadeia de reações que produzem seus efeitos (119). De modo específico, o complexo IV na membrana interna da mitocôndria (COX) é o cromóforo com o papel de fotoceptor modulador do consumo de oxigênio celular, da liberação de NO na corrente sanguínea, do aumento da produção de ATP e da produção de fatores de transcrição para síntese proteica celular (83, 84, 120, 121). O conjunto de efeitos dessas reações é ilustrado no nível neuronal na figura 6.



Fonte: (117)

Figura 6 – ilustração de mecanismos que ocorrem no cérebro após aplicação de TLT

As perturbações bioquímicas pós-TCE estão relacionadas à disfunção mitocondrial e aparecem em alterações do metabolismo energético (35), formações de edemas, excitotoxicidade neuronal, apoptose e neuroinflamações (122). O uso da TLT já foi mostrado afetando positivamente condições pós-trauma (117), já foi apresentado relacionado à melhoras no fluxo sanguíneo cerebral (102) e também a formação de processos envolvendo angiogênese, sinaptogênese, produção de fatores neurotróficos, proliferação e migração celular (91, 121).

Entre os domínios cognitivos que foram selecionados para checar os efeitos da TLT está o funcionamento executivo, um conjunto de habilidades ligado ao empenho de auto regulações, tais como controlar impulsos, ter iniciativa, planejamento, manter-se em metas, monitorar a si mesmo, raciocinar e



desempenhar memória operacional (123, 124). Os lobos frontais são considerados responsáveis pelos aspectos decisivos dessas habilidades (125-127), e têm sido demonstrados amplamente afetados em pacientes com TCE (43).

O controle inibitório foi adotado como desfecho primário deste estudo, pela sua sensibilidade na avaliação de pacientes com TCE (111) e por seu histórico em estudos anteriores que utilizaram LED transcraniano com pacientes com TCE (99). Neste desfecho pontuações mais baixas indicam melhor desempenho, pois o teste é medido em tempo de execução.

O trabalho atual, embora não tenha apontado diferença estatística no cartão 3 (dados brutos nem z-escore do *Stroop*) apresentou, prospectivamente, no GE valor de mediana progressiva decrescente [M1 (39,5), M2 (35,0) e M3 (33,0)] e no GP progressiva crescente [M1 (38,5), M2 (41,5) e M3 (46,0)]. Resultados correspondentes pela escala do Z-escore mostraram 1 desvio padrão de diferença favorável no GE comparativo entre M1 e M3. Comparação transversal notável também se pôde fazer entre GP e GE nos seus 3 momentos, com valores que sinalizaram uma tendência linear positiva dos achados.

Dois estudos de Naeser et al. apontaram resultados com melhoras em controle inibitório medidos pelo *Stroop*. Um deles foi o estudo de caso utilizando LED transcraniano que relatou reinserção laboral de duas pacientes com TCE crônico que estavam afastadas por invalidez cognitiva (98). O outro, de protocolo aberto com 11 pacientes (TCE em condições não padronizadas) submetidos a 18 sessões de TLT, mostrou resultado ( $p=0,004$ ) do cartão 3 do *Stroop* com diferença estatística (99).

Além do *Stroop*, a administração de tarefas de fluência verbal são reconhecidas como importantes na avaliação do funcionamento executivo. O *COWAT* é uma ferramenta utilizada na avaliação de fluência verbal fonêmica e semântica sensível em pacientes com TCE (110, 111), com evidências apontando estes pacientes com pontuações repetidamente deficitárias (10).

Em nossa testagem não houve qualquer diferença na avaliação de fluência semântica, mas em fluência fonêmica, a comparação transversal entre

os grupos, logo após a intervenção, apresentou diferença estatística pelos dados brutos ( $p=0,039$ ) e pelo z-escore ( $p=0,018$ ) a favor do GE. O comportamento destes dados sugere a possibilidade de ter havido um efeito que não se correlaciona com os achados de Naeser et al (2014), que utilizou o COWAT na avaliação dos 11 pacientes com TCE submetidos ao LED transcraniano, mas não encontrou diferença estatística.

O uso do *Five Points* como ferramenta para verificação de fluência não verbal e *Figura Complexa de Rey* (cópia) para planejamento e habilidade visuoespacial, mesmo sensíveis na avaliação de pacientes com lesão encefálica (110, 111) não apresentaram diferenças estatísticas. Mas houve tendência no *Five Points* na avaliação prospectiva do grupo experimental a partir do Z-escore ( $p=0,070$ ). E não há na literatura problematização que se correlacione a este achado.

Até agora, o único ensaio clínico randomizado duplo cego utilizando LED transcraniano e pacientes com TCE foi realizado em 2014, pelo grupo de Sinclair, e teve como desfecho primário fadiga e sonolência diurna, com testagem para atenção sustentada. Este estudo trabalhou com 3 grupos de 10 pacientes (LED azul, 465nm; LED amarelo, 574nm; e placebo) com intervenção domiciliar durante 4 semanas de 45 minutos por dia. As melhoras em sonolência e atenção apontadas aconteceram apenas com o LED azul durante os dias de intervenção. Somado a este, a compilação total de trabalhos utilizando LED e pacientes com TCE estão os dois estudos do grupo de Naeser (2011 e 2014) e o estudo do grupo de Hipskind (2018).

Os resultados que encontramos em memória operacional pelo Dígitos, no entanto, apontaram diferenças longitudinais com os dados brutos e ponderados quando comparamos os grupos experimentais na avaliação antes da intervenção e na avaliação tardia, isto é, 3 meses após a conclusão do período de intervenção. Esse ponto nos torna possível suspeitar acerca dos efeitos tardios do uso do LED a partir da cadeia de reações que se desdobram dos processos moleculares secundários pós-irradiação (15, 83, 84).

Tivemos significância utilizando o *TMTA* checando atenção sustentada na avaliação longitudinal dos pacientes experimentais. E os estudos de Naeser et al (2011 e 2014) também apresentaram diferenças estatísticas em atenção sustentada e memória operacional. Mas deve haver uma correlação cuidadosa com o modo como a literatura entrelaça seus achados neste campo. O primeiro trabalho controlado com grupo placebo, que apresentou resultados favoráveis na avaliação de atenção sustentada e memória operacional de pessoas saudáveis, foi realizado com LASER (128). E esta publicação cita Naeser et. al (2011) como se não houvesse distinção entre LED e LASER.

Outra publicação do mesmo grupo, feita em 2013, defende que estimulação transcraniana com LED ou LASER nomeada terapia com luz/laser de baixa potencia seja utilizada em estudos para modulação psicológica e neurológica (12). Esse artigo de 2013 fez um levantamento das publicações com LED e LASER para diferentes nosologias com modelo animal e humano, até aquele momento.

Algumas publicações mais recentes, no entanto, discutem implicações e dificuldades na comparação de resultados entre LED e LASER nos estudos devido a diferenças em suas configurações físicas (80, 129), ou fazem críticas ao uso do LED transcraniano em relação aos efeitos do LASER transcraniano (130, 131).

Orientados pela fonte advinda da literatura que trata LED e LASER como terapia de luz/laser de baixa potência fizemos uma publicação utilizando a terminologia LASER nos referindo a LED (106). A atualização com as publicações posteriores, porém, implica em uma retificação de nossa terminologia, pois, ao que parece, o amadurecimento destes estudos vai colocar LED e LASER em gavetas distintas de uma mesma cômoda (fotobiomodulação).

Nosso último grupo de resultados estatisticamente favoráveis apresentou, pelo *RAVLT*, indícios de que longitudinalmente houve diferença nos grupos experimentais nas comparações prospectivas de memória episódica e aprendizagem verbal na etapa “1 a 5” e na etapa de evocação tardia (A7). O *RAVLT* é conhecido por sua boa consistência interna e correlação com outro

instrumento de avaliação de memória episódica, o *California Verbal Learning Test – CVLT* (132). Tanto o estudo de Naeser et. al (2014) quanto o de Hipskind et. al (2018) utilizaram o *CVLT* na avaliação de seus pacientes e também encontraram resultados com diferença estatística.

Sumariamente, o conjunto dos nossos achados e as correlações encontradas na literatura TCE/LED tem indicado resultados favoráveis na aplicação Transcraniana do LED. Em se tratando de efeitos cognitivos é possível problematizar que a porcentagem de energia entregue por um dispositivo de LED ao parênquima cerebral tem apresentado resultados com algum grau de eficácia. Embora ainda não se tenha precisão sobre a manipulação das variáveis atuantes a partir do controle dos parâmetros utilizados.

O estabelecimento de uma avaliação longitudinal em nosso estudo teve foco na investigação de efeitos secundários tardios da intervenção. E, diferente do que houve com o ensaio de Sinclair et. al (2014), em que os efeitos positivos verificados se perderam após o encerramento da intervenção com LED azul, os nossos principais achados foram longitudinais.

Naeser et. al (2011) mostraram efeitos com nível funcional (nas atividades cotidianas) em pacientes que foram reinseridas ao trabalho a partir do início do uso diário e domiciliar do LED. Neste estudo, as pacientes apresentaram perdas cognitivas na interrupção da aplicação. Uma limitação do LED pode estar relacionada a perda de efeitos com sua interrupção, mas perda de efeitos não significa ausência, e não há entendimento (registro na literatura) sobre o funcionamento da perda de efeitos.

Os baixos custos dos dispositivos de LED em relação ao LASER, além dos resultados favoráveis que o LED têm apresentado, mostram a importância de mais pesquisas que comparem a aplicabilidade de ambos para que se delimite em que condições LED e/ou LASER são adequados, e com quais controle de parâmetros. Os achados do estudo atual e o conjunto de resultados encontrados na literatura que embasam o uso do LED transcraniano sugerem relações de causalidade. Carecem, no entanto, de estudos controlados maiores para se lançarem da condição experimental à prática da saúde pública regular.

## 7. Conclusão

Para o **Funcionamento Executivo**, o desfecho primário em controle inibitório não houve melhora;

Em fluência verbal fonológica a comparação entre os grupos experimental e placebo no momento 2 mostrou melhora com a intervenção;

Em memória operacional a comparação longitudinal no grupo experimental entre a primeira e a última avaliação apresentou melhora;

Nos **Processos Atencionais** observou-se melhora na avaliação longitudinal do grupo experimental de atenção sustentada entre os momentos 2 e 3;

Em **Memória Episódica Verbal** constatou-se melhora na avaliação longitudinal na curva de aprendizagem verbal na comparação entre os momentos 1 e 3;

Também houve melhora na evocação tardia de memória episódica comparativa entre os momentos 1 e 3; e comparativa entre os momentos 2 e 3;

Não houve relato de efeito colateral em nenhum momento da pesquisa, tanto nas avaliações quanto nas sessões com o dispositivo de LED. O dispositivo de LED mostrou ser uma técnica com potencial terapêutico não invasivo e com evidências de melhora cognitiva nos domínios referidos em vítimas de TCE.

## 8. Referências

1. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2006;21(6):544-8.
2. Corso P, Finkelstein E, Miller T, Fiebelkorn I, Zaloshnja E. Incidence and lifetime costs of injuries in the United States. *Injury Prevention*. 2006;12(4):212-8.
3. McArthur DL, Chute DJ, Villablanca JP. Moderate and severe traumatic brain injury: epidemiologic, imaging and neuropathologic perspectives. *Brain Pathol*. 2004;14(2):185-94.
4. Magalhães ALG, de Souza LC, Faleiro RM, Teixeira AL, de Miranda AS. Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico no Brasil. *Revista Brasileira de Neurologia*. 2017;53(2).
5. 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(12):3209-21.
6. 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. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(12):1904-13.
7. Mathias J, Mansfield K. Prospective and declarative memory problems following moderate and severe traumatic brain injury. *Brain injury*. 2005;19(4):271-82.
8. Osborn A, Mathias J, Fairweather-Schmidt A. Depression following adult, non-penetrating traumatic brain injury: a meta-analysis examining methodological variables and sample characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;47:1-15.
9. 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.
10. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2004;18(4):621.
11. Gonzalez-Lima F, Barksdale BR, Rojas JC. Mitochondrial respiration as a target for neuroprotection and cognitive enhancement. *Biochemical pharmacology*. 2014;88(4):584-93.
12. Rojas JC, Gonzalez-Lima F. Neurological and psychological applications of transcranial lasers and LEDs. *Biochem Pharmacol*. 2013;86(4):447-57.
13. Desmet KD, Paz DA, Corry JJ, Eells JT, Wong-Riley MT, Henry MM, et al. Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2006;24(2):121-8.
14. Wang Y, Huang Y-Y, Wang Y, Lyu P, Hamblin MR. Red (660 nm) or near-infrared (810 nm) photobiomodulation stimulates, while blue (415 nm), green (540 nm) light inhibits proliferation in human adipose-derived stem cells. *Scientific reports*. 2017;7(1):7781.
15. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *Journal of Photochemistry and photobiology B: Biology*. 1999;49(1):1-17.
16. Karu T, Kolyakov S. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2005;23(4):355-61.
17. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-53.
18. Maset A, Andrade A, Martucci SC, Frederico LM. Epidemiologic features of head injury in Brazil. *Arq bras neurocir*. 1993;12(4):293-302.
19. Diaz-Arrastia R, Kenney K. Epidemiology of traumatic brain injury. *Traumatic brain injury*. 2014:181-91.
20. Herrera-Melero MC, Egea-Guerrero JJ, Vilches-Arenas A, Rincon-Ferrari MD, Flores-Cordero JM, Leon-Carrion J, et al. Acute predictors for mortality after severe TBI in Spain: Gender differences and clinical data. *Brain Inj*. 2015;29(12):1439-44.

21. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths - United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ.* 2017;66(9):1-16.
22. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology.* 2013;9(4):231.
23. Sousa RMCd, Koizumi MS. Traumatic brain injury patients 1 year after trauma. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 1996;30(3):484-500.
24. Fernandes RNR, Silva M. Epidemiology of traumatic brain injury in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery.* 2013;32(03):136-42.
25. Gawryszewski VP, Coelho HM, Scarpelini S, Zan R, Jorge MH, Rodrigues EM. [Land transport injuries among emergency department visits in the state of Sao Paulo, in 2005]. *Rev Saude Publica.* 2009;43(2):275-82.
26. de Almeida CE, de Sousa Filho JL, Dourado JC, Gontijo PA, Dellaretti MA, Costa BS. Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. *World Neurosurg.* 2016;87:540-7.
27. 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.
28. Melo JRT, Oliveira Filho Jd, Silva RAd, Moreira Júnior ED. Fatores preditivos do prognóstico em vítimas de trauma cranioencefálico. 2005.
29. Katsura K-i, Kristián T, Siesjö BK. Energy metabolism, ion homeostasis, and cell damage in the brain. Portland Press Limited; 1994.
30. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2004;24(2):133-50.
31. Andrade VM, dos Santos FH, Bueno OF. Neuropsicologia hoje. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(1):85-6.
32. LaPlaca MC, Prado GR. Neural mechanobiology and neuronal vulnerability to traumatic loading. *Journal of biomechanics.* 2010;43(1):71-8.
33. Andrade AFd, Paiva WS, Amorim RLOd, Figueiredo EG, Rusafa Neto E, Teixeira MJ. The pathophysiological mechanisms following traumatic brain injury. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2009;55(1):75-81.
34. 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.
35. Sharp DJ, Scott G, Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury. *Nature Reviews Neurology.* 2014;10(3):156.
36. Blennow K, Brody DL, Kochanek PM, Levin H, McKee A, Ribbers GM, et al. Traumatic brain injuries. *Nature reviews Disease primers.* 2016;2:16084.
37. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet.* 1974;304(7872):81-4.
38. Canova Jd, Bueno MF, Oliver CC, Souza LA, Belati LA, Cesarino CB, et al. Traumatismo cranioencefálico de pacientes vítimas de acidentes de motocicletas. *Arq ciênc saúde.* 2010;17(1):9-14.
39. Maturana HR, Varela FJ. The tree of knowledge: The biological roots of human understanding: New Science Library/Shambhala Publications; 1987.
40. Mesulam M-M. From sensation to cognition. *Brain: a journal of neurology.* 1998;121(6):1013-52.
41. 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.* 2010;134(2):449-63.
42. Bigler ED. The lesion (s) in traumatic brain injury: Implications for clinical neuropsychology. *Archives of clinical neuropsychology.* 2001;16(2):95-131.

43. Zimmermann N. Funcionamento executivo no traumatismo cranioencefálico: estudos neuropsicológicos de desempenho e de neuroimagem estrutural: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2013.
44. Reynell W. A psychometric method of determining intellectual loss following head injury. *Journal of Mental Science*. 1944;90(380):710-9.
45. Ruesch J, MOORE BE. Measurement of intellectual functions in the acute stage of head injury. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1943;50(2):165-70.
46. Tooth G. ON THE USE OF MENTAL TESTS FOR THE MEASUREMENT OF DISABILITY AFTER HEAD INJURY: WITH A COMPARISON BETWEEN THE RESULTS OF THESE TESTS IN PATIENTS AFTER HEAD INJURY AND PSYCHONEUROTICS. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1947;10(1):1.
47. Ruesch J. Intellectual impairment in head injuries. *American Journal of Psychiatry*. 1944;100(4):480-96.
48. Dikmen S, Temkin N, McLean A, Wyler A, Machamer J. Memory and head injury severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(12):1613-8.
49. Dikmen S, Machamer J, Temkin N, McLean A. Neuropsychological recovery in patients with moderate to severe head injury: 2 year follow-up. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1990;12(4):507-19.
50. Levin HS, Gary Jr HE, Eisenberg HM, Ruff RM, Barth JT, Kreutzer J, et al. Neurobehavioral outcome 1 year after severe head injury: experience of the Traumatic Coma Data Bank. *Journal of neurosurgery*. 1990;73(5):699-709.
51. Tate R, Fenelon B, Manning M, Hunter M. Patterns of neuropsychological impairment after severe blunt head injury. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1991.
52. Zaninotto AL, Guirado VP, de Lucia MCS, de Andrade AF, Teixeira MJ, Paiva WS. Instrumentos para avaliação cognitiva de pacientes com traumatismo cranioencefálico. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*. 2017.
53. Sinclair KL, Ponsford JL, Taffe J, Lockley SW, Rajaratnam SM. Randomized controlled trial of light therapy for fatigue following traumatic brain injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28(4):303-13.
54. Ponsford JL, Ziino C, Parcell DL, Shekleton JA, Roper M, Redman JR, et al. Fatigue and sleep disturbance following traumatic brain injury—their nature, causes, and potential treatments. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2012;27(3):224-33.
55. Riggio S. Traumatic brain injury and its neurobehavioral sequelae. *Neurologic clinics*. 2011;29(1):35-47.
56. McDonald BC, Flashman LA, Saykin AJ. Executive dysfunction following traumatic brain injury: neural substrates and treatment strategies. *NeuroRehabilitation*. 2002;17(4):333-44.
57. 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.
58. Miller BT, D'Esposito M. Searching for “the top” in top-down control. *Neuron*. 2005;48(4):535-8.
59. Stuss D, Kaplan EF, Benson D, Weir W, Naeser M, Levine H. Long-term effects of prefrontal leucotomy—an overview of neuropsychologic residuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1981;3(1):13-32.
60. Vendrell P, Junqué C, Pujol J, Jurado MA, Molet J, Grafman J. The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia*. 1995;33(3):341-52.
61. Ginstfeldt T, Emanuelson I. An overview of attention deficits after paediatric traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2010;24(10):1123-34.
62. Dockree PM, Bellgrove MA, O'Keefe 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.



63. Toyokura M, Nishimura Y, Akutsu I, Mizuno R, Watanabe F. Selective deficit of divided attention following traumatic brain injury. *Tokai J Exp Clin Med.* 2012;37(1):19-24.
64. Belmont A, Agar N, Azouvi P. Subjective fatigue, mental effort, and attention deficits after severe traumatic brain injury. *Neurorehabilitation and neural repair.* 2009;23(9):939-44.
65. Ashman TA, Cantor JB, Gordon WA, Spielman L, Egan M, Ginsberg A, et al. Objective measurement of fatigue following traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation.* 2008;23(1):33-40.
66. Sandsmark DK, Elliott JE, Lim MM. Sleep-Wake Disturbances After Traumatic Brain Injury: Synthesis of Human and Animal Studies. *Sleep.* 2017;40(5).
67. Palacios EM, Sala-Llonch 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.
68. 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.
69. Kersel DA, Marsh NV, Havill JH, Sleigh JW. Neuropsychological functioning during the year following severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2001;15(4):283-96.
70. Shum DH, 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.
71. Zaninotto AL, Vicentini JE, Fregni F, Rodrigues PA, Botelho C, de Lucia MC, et al. Updates and Current Perspectives of Psychiatric Assessments after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2016;7:95.
72. Mester E, Szende B, Gärtner P. The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiologia, radiotherapia.* 1968;9(5):621-6.
73. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE Journal of selected topics in quantum electronics.* 2016;22(3):348-64.
74. Chaves MEdA, Araújo ARd, Piancastelli ACC, Pinotti M. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *Anais brasileiros de dermatologia.* 2014;89(4):616-23.
75. Smith KC. Laser (and LED) therapy is phototherapy. *Photomed Laser Surg.* 2005;23(1):78-80.
76. Kim W-S, Calderhead RG. Is light-emitting diode phototherapy (LED-LLLT) really effective? *Laser therapy.* 2011;20(3):205-15.
77. Smith KC. Laser and LED photobiology. *Laser Therapy.* 2010;19(2):72-8.
78. Caruso-Davis MK, Guillot TS, Podichetty VK, Mashtalir N, Dhurandhar NV, Dubuisson O, et al. Efficacy of low-level laser therapy for body contouring and spot fat reduction. *Obesity surgery.* 2011;21(6):722-9.
79. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang Y-Y, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Annals of biomedical engineering.* 2012;40(2):516-33.
80. Anders JJ, Arany PR, Baxter GD, Lanzafame RJ. Light-emitting diode therapy and low-level light therapy are photobiomodulation therapy. *Mary Ann Liebert, Inc., publishers 140 Huguenot Street, 3rd Floor New ...; 2019.*
81. Tunér J, Hode L. It's all in the parameters: a critical analysis of some well-known negative studies on low-level laser therapy. *Journal of clinical laser medicine & surgery.* 1998;16(5):245-8.
82. Hamblin MR. Photobiomodulation or low-level laser therapy. *Journal of biophotonics.* 2016;9(11-12):1122-4.
83. Karu TI. Low-power laser therapy. *Biomedical photonics handbook.* 2003;48:1-25.
84. Karu T. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. *IEEE Journal of Quantum Electronics.* 1987;23(10):1703-17.
85. Henderson TA, Morris LD. Near-infrared photonic energy penetration: can infrared phototherapy effectively reach the human brain? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2191-208.

86. Karu TI. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol.* 2008;84(5):1091-9.
87. Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers in surgery and medicine.* 2005;36(4):307-14.
88. Wong-Riley MT, Liang HL, Eells JT, Chance B, Henry MM, Buchmann E, et al. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins role of cytochrome c oxidase. *Journal of Biological Chemistry.* 2005;280(6):4761-71.
89. Karu T. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. *Lasers Life Sci.* 1988;2(1):53-74.
90. Karu TI. *The science of low-power laser therapy: Gordon & Breach Science Publishers; 1998.*
91. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017;4(3):337-61.
92. Morries LD, Cassano P, Henderson TA. Treatments for traumatic brain injury with emphasis on transcranial near-infrared laser phototherapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2159-75.
93. Passarella S. He-Ne laser irradiation of isolated mitochondria. *J Photochem Photobiol B.* 3. Switzerland 1989. p. 642-3.
94. Naeser MA, Hamblin MR. Traumatic Brain Injury: A Major Medical Problem That Could Be Treated Using Transcranial, Red/Near-Infrared LED Photobiomodulation. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(9):443-6.
95. Sommer AP, Pinheiro AL, Mester AR, Franke R-P, Whelan HT. Biostimulatory windows in low-intensity laser activation: lasers, scanners, and NASA's light-emitting diode array system. *Journal of clinical laser medicine & surgery.* 2001;19(1):29-33.
96. Fink L, Barrett D, Poondla R, Gonzalez-Lima F. F77. Effect of Transcranial Infrared Laser Stimulation to Left Prefrontal Cortex on Verbal Cognition. *Biological Psychiatry.* 2018;83(9):S267.
97. Naeser MA, Saltmarche A, Krengel MH, Hamblin MR, Knight JA, editors. Transcranial LED therapy for cognitive dysfunction in chronic, mild traumatic brain injury: two case reports. *Mechanisms for Low-Light Therapy V; 2010: International Society for Optics and Photonics.*
98. Naeser MA, Saltmarche A, Krengel MH, Hamblin MR, Knight JA. Improved cognitive function after transcranial, light-emitting diode treatments in chronic, traumatic brain injury: two case reports. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(5):351-8.
99. Naeser MA, Zafonte R, Krengel MH, Martin PI, Frazier J, Hamblin MR, et al. Significant improvements in cognitive performance post-transcranial, red/near-infrared light-emitting diode treatments in chronic, mild traumatic brain injury: open-protocol study. *J Neurotrauma.* 2014;31(11):1008-17.
100. Naeser MA, Martin PI, Ho MD, Krengel MH, Bogdanova Y, Knight JA, et al. Transcranial, Red/Near-Infrared Light-Emitting Diode Therapy to Improve Cognition in Chronic Traumatic Brain Injury. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(12):610-26.
101. Naeser MA, Martin PI, Ho MD, Krengel MH, Bogdanova Y, Knight JA, et al., editors. Red/near-infrared light-emitting diode therapy for traumatic brain injury. *Micro-and Nanotechnology Sensors, Systems, and Applications VII; 2015: International Society for Optics and Photonics.*
102. Salgado AS, Zângaro RA, Parreira RB, Kerppers II. The effects of transcranial LED therapy (TCLT) on cerebral blood flow in the elderly women. *Lasers in medical science.* 2015;30(1):339-46.
103. Hipskind SG, Grover Jr FL, Fort TR, Helffenstein D, Burke TJ, Quint SA, et al. Pulsed transcranial red/near-infrared light therapy using light-emitting diodes improves cerebral blood flow and cognitive function in veterans with chronic traumatic brain injury: a case series. *Photomedicine and laser surgery.* 2018.

104. Salehpour F, Mahmoudi J, Kamari F, Sadigh-Eteghad S, Rasta SH, Hamblin MR. Brain Photobiomodulation Therapy: a Narrative Review. *Molecular neurobiology*. 2018;1-36.
105. Hennessy M, Hamblin MR. Photobiomodulation and the brain: a new paradigm. *Journal of Optics*. 2016;19(1):013003.
106. Poiani GDCR, Zaninotto AL, Carneiro AMC, Zangaro RA, Salgado ASI, Parreira RB, et al. Photobiomodulation using low-level laser therapy (LLLT) for patients with chronic traumatic brain injury: a randomized controlled trial study protocol. *Trials*. 2018;19(1):17.
107. Administration UFaD. Class II special controls guidance document: antimicrobial susceptibility test (AST) systems; guidance for industry and FDA. Rockville: US Food and Drug Administration. 2007.
108. Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, Provinciali L, Ceravolo MG. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology*. 2012;78(4):256-64.
109. Waldowski K, Seniow J, Lesniak M, Iwanski S, Czlonkowska A. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:518568.
110. Strauss E, Sherman EM, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary: American Chemical Society; 2006.
111. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA; 2004.
112. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique.(Les problems.). *Archives de psychologie*. 1941.
113. Diniz LFM, da Cruz MdF, Torres VdM, Cosenza RM. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: Normas para uma população brasileira. *Revista brasileira de neurologia*. 2000.
114. Oliveira MdS, Rigoni M. *Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas*. São Paulo: Casa do Psicólogo. 2010.
115. Nascimento E. *WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos-manual técnico*. São Paulo: Casa do Psicólogo. 2005.
116. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.
117. Huang YY, Gupta A, Vecchio D, de Arce VJ, Huang SF, Xuan W, et al. Transcranial low level laser (light) therapy for traumatic brain injury. *J Biophotonics*. 2012;5(11-12):827-37.
118. Zein R, Selting W, Hamblin MR. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *Journal of biomedical optics*. 2018;23(12):120901.
119. Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI. A Novel Mitochondrial Signaling Pathway Activated by Visible-to-near Infrared Radiation. *Photochemistry and Photobiology*. 2004;80(2):366-72.
120. Karu TI. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB life*. 2010;62(8):607-10.
121. Hamblin MR. Mechanisms of photobiomodulation in the brain. *Photobiomodulation in the Brain*: Elsevier; 2019. p. 97-110.
122. Lozano D, Gonzales-Portillo GS, Acosta S, de la Pena I, Tajiri N, Kaneko Y, et al. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:97.
123. 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.
124. Douglas JM. Relation of executive functioning to pragmatic outcome following severe traumatic brain injury. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2010.
125. Goldstein LH, McNeil JE. *Clinical neuropsychology: A practical guide to assessment and management for clinicians*: Wiley Online Library; 2004.

126. Kipps C, Hodges J. Cognitive assessment for clinicians. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(suppl 1):i22-i30.
127. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review*. 2006;16(1):17-42.
128. Barrett DW, Gonzalez-Lima F. Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans. *Neuroscience*. 2013;230:13-23.
129. Moskvin SV. Only lasers can be used for low level laser therapy. *BioMedicine*. 2017;7(4).
130. Henderson TA, Morries LD. SPECT Perfusion Imaging Demonstrates Improvement of Traumatic Brain Injury With Transcranial Near-infrared Laser Phototherapy. *Adv Mind Body Med*. 2015;29(4):27-33.
131. Henderson TA, Morries LD. Infrared Light Cannot Be Doing What You Think It Is Doing (re: DOI: 10.1089/photob. 2018.4489). *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*. 2019;37(2):124-5.
132. Stallings G, Boake C, Sherer M. Comparison of the California verbal learning test and the Rey auditory verbal learning test in head-injured patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1995;17(5):706-12.

**ANEXOS**

**Anexo A**

São Paulo, 16 de março de 2015

Ilma. Sra.  
Priscila Aparecida Rodrigues

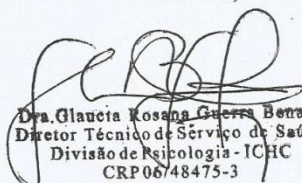
Ref.: Parecer COSEPE nº 15/2014

Prezada Senhora,

Informamos que o projeto denominado "*Estudo Prospectivo Randomizado, duplo cego, placebo controlado dos efeitos da intervenção de Terapia Led Transcraniana (TLTC) em pacientes com Traumatismo Cranioencefálico*", a ser desenvolvido na Divisão de Neurologia do ICHC/FMUSP, sob sua responsabilidade, foi aprovado pela COSEPE (Comissão Setorial de Ética em Pesquisa da Divisão de Psicologia) sob nº 15/2014

Colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos.

Atenciosamente,



Dra. Glaucia Rosana Guerra Benute  
Diretor Técnico de Serviço de Saúde  
Divisão de Psicologia - ICHC  
CRP06/48475-3



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA



PARANÁ  
GOVERNO DO ESTADO

## Anexo B

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
DIRETORIA SUPERINTENDENTE  
**PARECER Nº198**  
**PROCESSO 15477.2016.14**

Ao Pesquisador  
Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani

Considerando o Projeto de Pesquisa com o título "ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, PLACEBO CONTROLADO DOS EFEITOS DA INTERVENÇÃO DE TERAPIA LED TRANSCRANIANA (TLTC) EM PACIENTES COM TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO", apresentado a esse Hospital Universitário, estando vinculado ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;

Considerando o parecer favorável apresentado nas instâncias administrativas que envolvem a realização do estudo.

Informamos que o nosso **parecer é favorável** à realização do projeto acima nominado, resguardando-se o atendimento da legislação vigente.

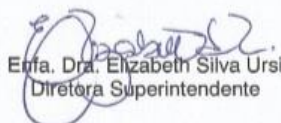
Atendendo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde o projeto deverá ser analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEL (CEP/UEL) para posterior operacionalização.

Conforme **Ofício Circular da Diretoria Superintendente do HU nº 214/2015**, a cópia do parecer de aprovação do CEP/UEL deverá ser apresentada à Chefe e/ou Gerente das unidades envolvidas antes do início da coleta de dados.

Solicitamos que, tão logo o Comitê de Ética emita parecer, essa Diretoria Superintendente seja notificada, para os procedimentos cabíveis relacionados à documentação da pesquisa.

Solicitamos também que, uma vez realizado o estudo, uma cópia seja apresentada a esta Diretoria, para ciência e divulgação.

Em 03/08/2016

  
Enfa. Dra. Elizabeth Silva Ursi  
Diretora Superintendente

*Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa Científica (CAPEC) do HU*

Fone: (43)3371-2301

e-mail: [pesquisahu@uel.br](mailto:pesquisahu@uel.br)

Campus Universitário: Rodovia Celso Garcia Cid (PR 445), Km 380-Fone (43) 3371-4000 -PABX - Fpx 328-4440 - Caixa Postal 6001 - CEP 86051-900 - www.uel.br  
Hospital Universitário/Centro de Ciências da Saúde: Av. Robert Koch, 60 -V.Operária - Fone (43) 3371-2000 PABX- Fax 3337-7495-CEP 86038-440- www.hu.uel.br  
LONDRINA - PARANÁ - BRASIL

## Anexo C

### TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO

Eu, **Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani, brasileiro, solteiro, psicólogo, inscrito no CPF 294.047.838-46**, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado "**Estudo Prospectivo Randomizado, duplo cego, placebo controlado dos efeitos da Intervenção de Terapia Led Transcraniana (TLTC) em pacientes com Traumatismo Cranioencefálico**", a que tiver acesso nas dependências do Hospital Universitário de Londrina na Diretoria Clínica na Divisão de SAME no Setor de Arquivos.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me:

1. A não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. A não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso;
3. A não apropriar-me de material confidencial e/ou sigiloso da tecnologia que venha a ser disponível;
4. A não repassar o conhecimento das informações confidenciais, responsabilizando-me por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por meu intermédio, e obrigando-me, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e / ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas.

Neste Termo, as seguintes expressões serão assim definidas:

Informação Confidencial significará toda informação revelada através da apresentação da tecnologia, a respeito de, ou, associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

Informação Confidencial inclui, mas não se limita, à informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredo de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especializações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados da tecnologia supra mencionada.

Avaliação significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação da dos itens acima mencionados.

Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Local, 15/07/2016.

Ass.

  
Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani



## Anexo D



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Estudo Prospectivo Randomizado, duplo cego dos efeitos da Intervenção de Terapia Led Transcraniana (TLTC) em pacientes com traumatismo cranioencefálico.

**Pesquisador:** Wellingson Silva Paiva

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 42092815.9.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.563.640

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao protocolo onde os pesquisadores vão estudar mudanças na sintomatologia depressiva e ansiosa dos pacientes antes e após a TLTC no grupo de pacientes que receberam estimulação e comparar com o grupo controle inativo. Avaliar as alterações de fluxo sanguíneo cerebral após as sessões de estimulação com LEd

Transcraniano. Os pesquisadores solicitaram a aprovação da inclusão de outro centro para a coleta de dados. Justificaram que a coleta dos seus dados estava insuficiente para o término da pesquisa. A solicitação é pertinente e não inclui modificações no projeto em andamento.

#### Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores vão avaliar neste estudo os efeitos precoces e tardios sobre a memória da intervenção da Terapia Led Transcraniana (TLTC) em pacientes diagnosticados com traumatismo cranioencefálico no período inicial da lesão e vão comparar com um grupo controle inativo. Os objetivos do estudo estão claros, metodologia adequada e de grande importância para área de conhecimento.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo proposto não oferece riscos para o sujeito da pesquisa.



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.563.640

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os resultados deste estudo poderão contribuir para qualidade de vida do paciente.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE está adequado para o sujeito da pesquisa.

**Recomendações:**

Recomendamos sua aprovação

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1088367_E4.pdf	07/03/2018 08:52:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle2018ceir.pdf	07/03/2018 08:51:33	Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani	Aceito
Outros	av_antecipada_cappesq_folha_2.jpeg	06/03/2018 18:22:05	Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani	Aceito
Outros	av_antecipada_cappesq_folha_1.jpg	06/03/2018 18:21:27	Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani	Aceito
Outros	formulario_ceir_folha_3.jpeg	06/03/2018 18:02:01	Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani	Aceito
Outros	formulario_ceir_folha_2.jpeg	06/03/2018 18:01:37	Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani	Aceito
Outros	formulario_ceir_folha_1.jpeg	06/03/2018 18:01:12	Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani	Aceito
Outros	Carta_Adendo_CEIR.jpeg	06/03/2018 17:58:17	Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_TLTC_CEIR_2018.doc	06/03/2018 17:55:24	Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani	Aceito
Outros	termoautorizacaoceir.pdf	06/03/2018 17:52:15	Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani	Aceito
Folha de Rosto	Wellingson Paiva.Guilherme.FR.13098.0001 (1).pdf	23/02/2015 16:18:15		Aceito



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.563.640

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 26 de Março de 2018

Assinado por:

**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador)

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

Anexo E

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

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 RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, PLACEBO CONTROLADO DOS EFEITOS DA INTERVENÇÃO DE TERAPIA LED TRANSCRANIANA (TLTC) EM PACIENTES COM TRAUMA CRÂNIO ENCEFÁLICO."

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Wellingson Silva Paiva

PESQUISADOR PÓS GRADUANDO: Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani

CARGO/FUNÇÃO: Psicólogo INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 06/83354 (IS-08/083)

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Neurocirurgica

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

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

- 1 – Você está convidado a participar deste estudo, que tem como objetivo avaliar ao longo de um período as possíveis modificações em alguns sintomas de tristeza, ansiedade e em funções mentais como memória e atenção de pacientes que bateram a cabeça em um acidente e serão submetidos a uma terapia que consistirá em acomodar um capacete na cabeça que emitirá uma luz vermelha.
- 2 – Você passará por entrevista em três momentos: 1) até quatro semanas antes do início com o capacete; 2) uma semana após o término das sessões com o capacete e; 3) três meses após o término das sessões com o capacete. Nessa entrevista você responderá a perguntas referentes à como você está se sentindo e também serão realizadas atividades para se lembrar de palavras e números, desenhar, identificar cores, ligar pontos em uma folha e falar sobre sua situação atual.

- 3 – Essas atividades serão importantes para se saber se a estimulação com o capacete irá melhorar seus sintomas de tristeza, ansiedade, além de sua memória e sua atenção.
- 4 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador responsável é o Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva que podem ser encontrados no endereço Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 255, CEP 05403-000, Telefone: 2661-6106 – 5º andar no Departamento de Neurologia. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225 – 5º andar – telefone: 2661-6442 ramais 16,17,18 ou 20, Fax: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br)
- 5 – Em Londrina (Paraná) os atendimentos para esta pesquisa aconteceram no "Instituto Salgado – Saúde Integral", localizado na Rua Rubens Carlos de Jesus, 355 Bairro Terras de Santana II sob a responsabilidade do Neuropsicólogo Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani.
- 6 – Caso você não queira mais participar das entrevistas e atividades, não terá qualquer problema.
- 7 – Nunca o seu nome será mostrado. Os resultados das entrevistas serão colocados junto com todos os outros pacientes e serão utilizados apenas para pesquisa.
- 8 – Você poderá receber ligações de algum dos colaboradores do estudo para confirmação das datas pré-agendadas de entrevistas e atividades.
- 9 – Finalizado o período das entrevistas e atividades, o psicólogo marcará um horário para dizer o resultado para o paciente e seu familiar.
- 10 – Você não precisará pagar por essas entrevistas e atividades. Também não será dado nenhum dinheiro pela sua participação.
- 11 – Os riscos das atividades que serão realizadas serão mínimos, poderão envolver cansaço na realização das entrevistas, desconforto no uso do capacete nas sessões de terapia, ou desconforto na realização dos exames.

Entendi o que está escrito acima sobre o projeto "ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, PLACEBO CONTROLADO DOS EFEITOS DA INTERVENÇÃO DE TERAPIA LED TRANSCRANIANA (TLTC) EM PACIENTES COM TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO". Eu discuti com o Neuropsicólogo Guilherme da Cruz Ribeiro Poiani 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, psicólogo) quando precisar, e que poderei desistir caso não queira mais participar.

Assinatura do paciente

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----

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

-----

## Anexo F

### QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO

Nome Paciente \_\_\_\_\_ Lateralidade: \_\_\_\_\_

Data da avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data trauma: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Tempo de lesão: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Volto a trabalhar? ( ) sim ( ) não

Está exercendo o mesmo tipo de trabalho que antes do acidente? ( ) sim ( ) não / Caso NÃO, o quê mudou?

Estudou até qual série? (escolaridade em anos) Quando interrompeu os estudos?

Já sofri algum tipo de trauma anterior ao atual? ( ) sim ( ) não / Caso SIM, quando ocorreu?

Qual foi o mecanismo de trauma (queda, acidente, etc.)? (antes e atual)

Valor da escala de coma de Glasgow de entrada no hospital? ( ) Tem pino/placa? ( ) sim ( ) não

Volto a dirigir moto/ carro? ( ) sim ( ) não Quando?

Realiza algum tipo de tratamento (fonoaudiológico, psicológico, T.O, reabilitação, etc.) ( ) sim ( ) não / Quais?

Realizava antes do acidente algum tipo de trabalho intelectual antes do trauma (leitura, estudo, curso, etc.)? ( ) sim ( ) não Com que frequência?

Tinha algum tipo de doença antes do trauma (diabetes, depressão, TOC, etc.)?

Tomava alguma medicação antes do trauma? ( ) sim ( ) não E atualmente? ( ) sim ( ) não / Quais?

Atualmente, qual (is) sua(s) principal(is) queixa(s)?

Faz ou fez uso de alguma substância? Qual (ais)? Há quanto tempo?

Após o acidente você percebeu problemas de audição? SIM ( ) NÃO ( ) Obs:

Problemas no olfato? SIM ( ) NÃO ( ) Obs:

Problemas na gustação? SIM ( ) NÃO ( ) Obs:

Problemas na visão? SIM ( ) NÃO ( ) Obs:

Percebeu-se mais irritado ( ) SIM ( ) NÃO Obs:

Distúrbios do Sono ( ) SIM ( ) NÃO Frequência:

Cefaleia (dores de cabeça) ( ) SIM ( ) NÃO Frequência:

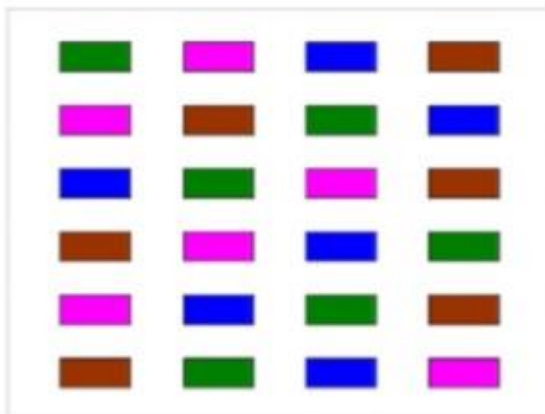
Você tem apoio/suporte de alguém? Quem?

Houve alguma mudança no seu estado conjugal após o acidente (casou, divorciou, etc.)? ( ) SIM ( ) NÃO

Você realizava (ou realiza) algum tipo de atividade física? ( ) SIM ( ) NÃO Qual tipo? Frequência:

## Anexo I - Stroop test Versão Victoria.

Cartão 1



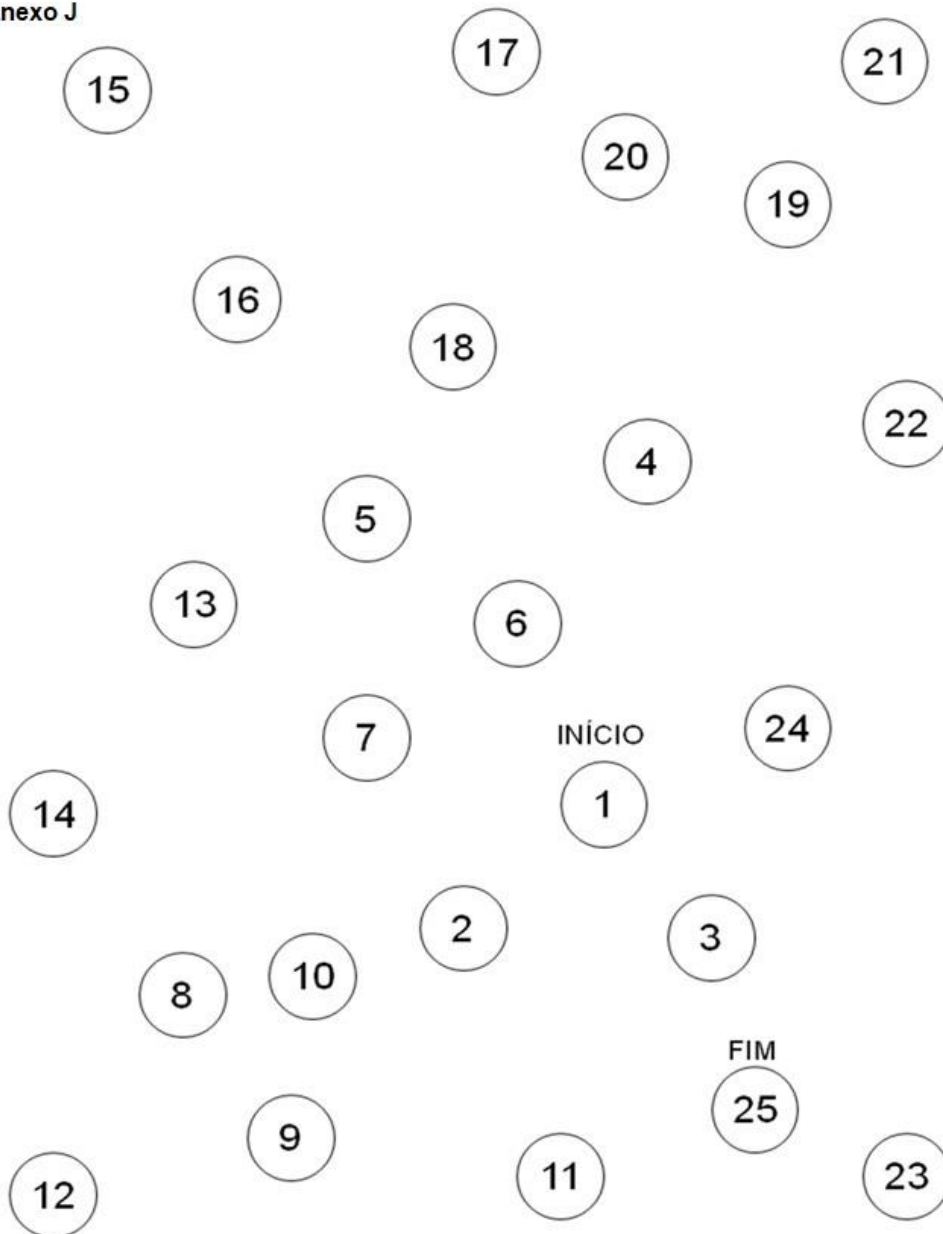
Cartão 2



Cartão 3

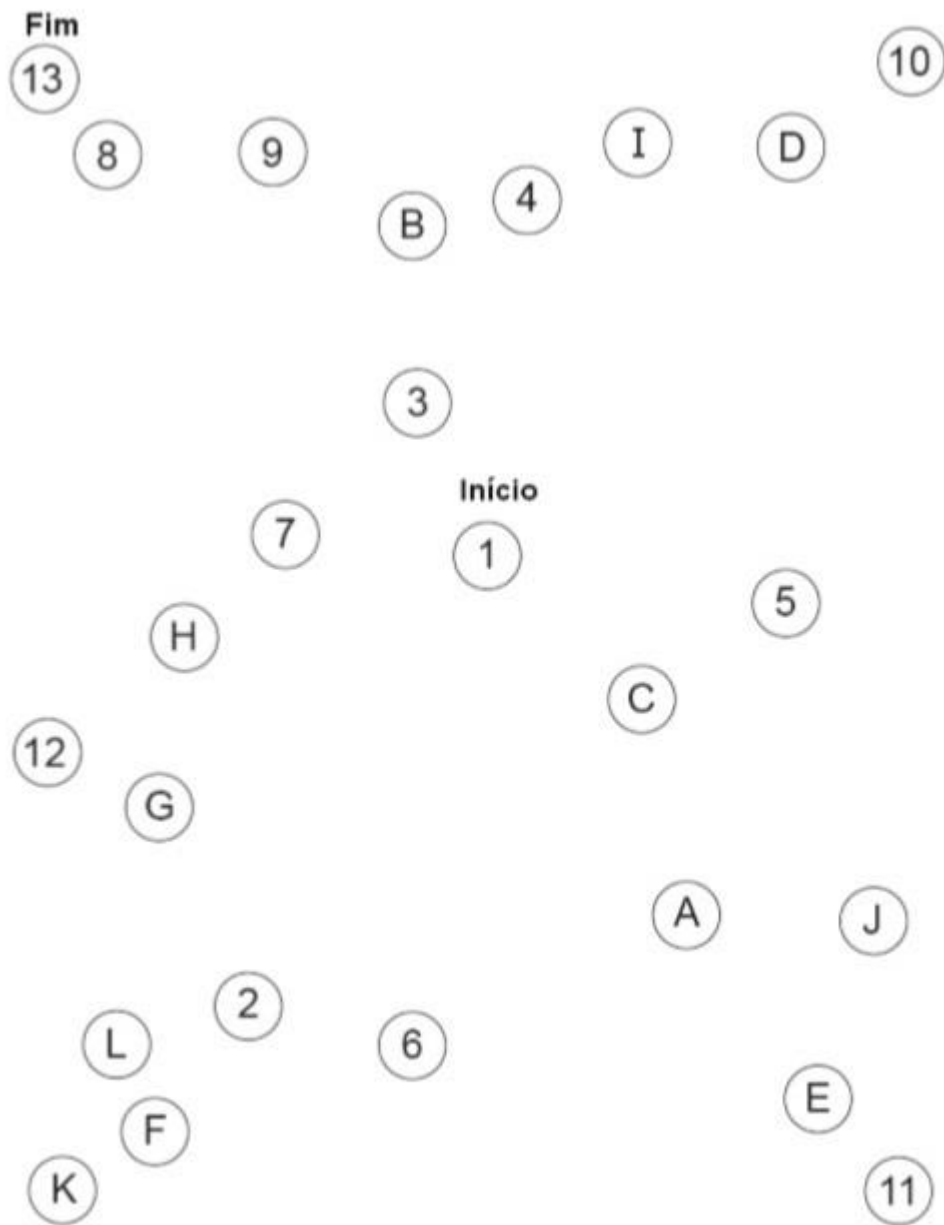


## Anexo J





## Anexo J



**CONTROLLED ORAL WORD ASSOCIATION TEST (COWAT)**

**Anexo K**

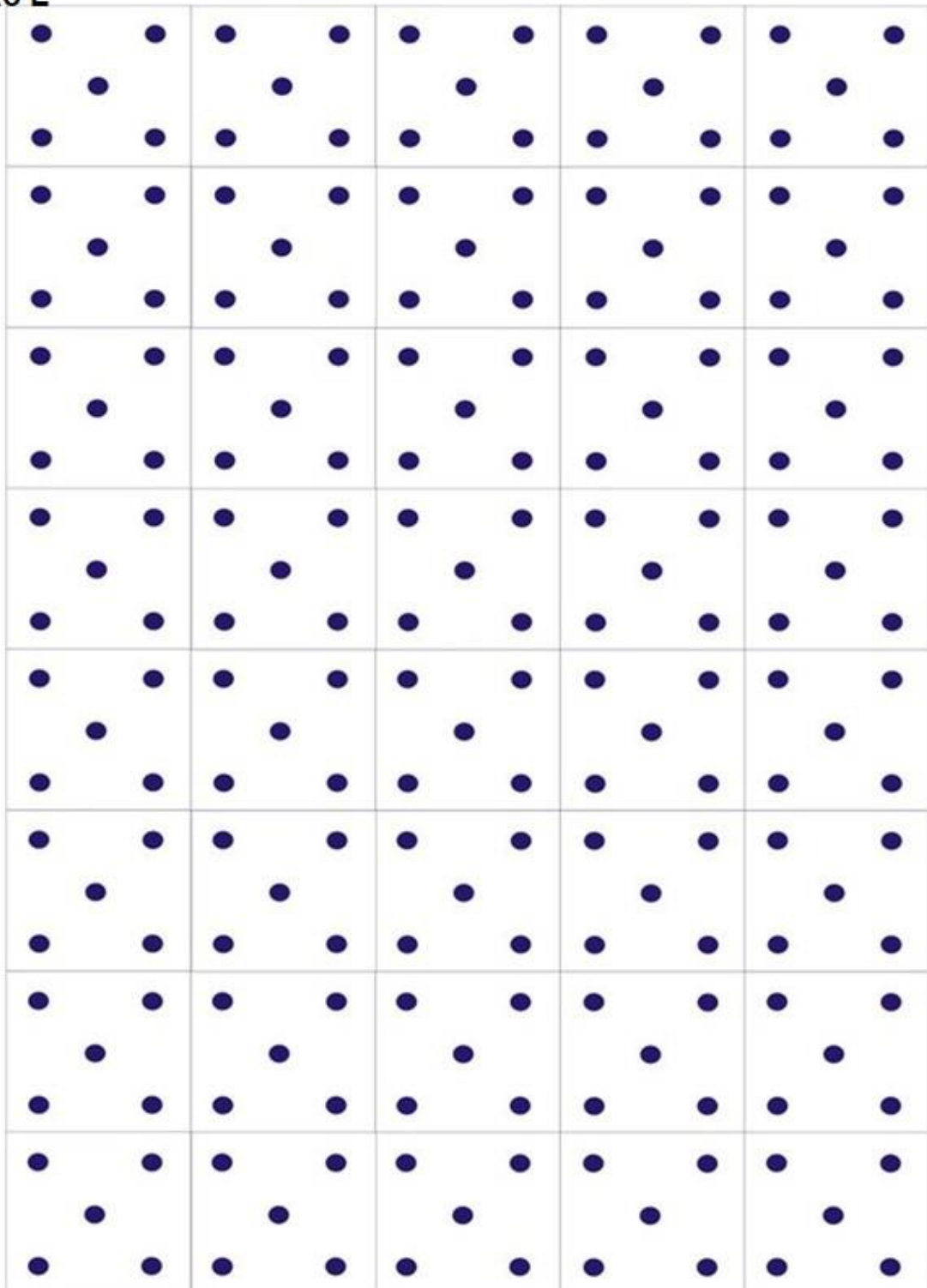
**F** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**A** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**S** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Categoria (animais)** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## Anexo L

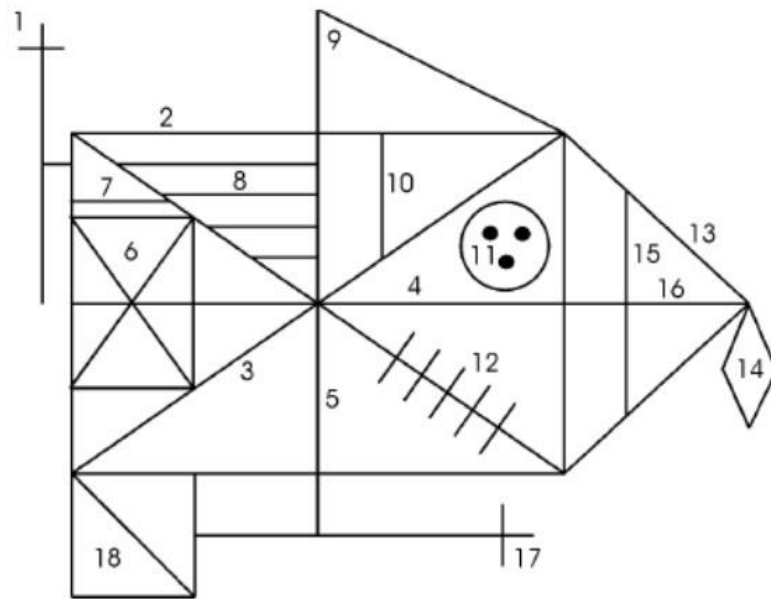




## Anexo N

Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	Lista B	B1	A6	A7	Evoc. Tardia	Reconhecimento		
Tambor						Carteira				Tambor	Sino (a)	Tio (af)	Feixe (fb)
Cortina						Guarda				Cortina	Janela (as)	Toalha (b)	Jardim (a)
Sino						Ave				Sino	Chapéu (a)	Cortina (a)	Óculos (b)
Café						Sapato				Café	Música (as)	Flor (fa)	Bota (sb)
Escola						Forno				Escola	Guarda (b)	Cor (a)	Sapato (b)
Pai						Montanha				Pai	Nariz (a)	Carteira (b)	Professor (as)
Lua						Óculos				Lua	Chuva (sb)	Canhão (b)	Forno (b)
Jardim						Toalha				Jardim	Escola (a)	Giz (as)	Ninho (sb)
Chapéu						Nuvem				Chapéu	Papel (fa)	Igreja (b)	Filho (as)
Cantor						Barco				Cantor	Lápis (b)	Peru (a)	Tambor (a)
Nariz						Carneiro				Nariz	Lar (as)	Torno (fb)	Rapé (fa)
Peru						Canhão				Peru	Peixe (b)	Barco (b)	Carneiro (b)
Cor						Lápis				Cor	Lua (a)	Estola (fa)	Rio (a)
Casa						Igreja				Casa	Pino (fa)	Pai (a)	Intrusões
Rio						Peixe				Rio	Rua (fa)	Água (as)	
<b>Total</b>						<b>Total</b>				<b>Total</b>	Ave (b)	<b>Cantor (a)</b>	
<b>Média</b>						<b>Média</b>				<b>Média</b>	Montanha (b)	Bule (as)	
DP						DP				DP	Café (a)	Nuvem (as)	
Z- score						Z- score				Z- score	Asa (fa)	Casa (a)	
Interpretação dos Resultados										Média	DP	z	Classificação
Interferência B1 =													
Evocação pós interferência A6 =													
Evocação tardia A7 =													
$\Sigma$ A1- A5 =													
Reconhecimento =													

## Anexo O



**Anexo P**  
**DÍGITOS (WAIS-III)**

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	
3-9-2-4-8-7		7-2-4-8-5-6	
5-9-1-7-4-2-8		8-1-2-9-3-6-5	
4-1-7-9-3-8-6		4-7-3-9-1-2-8	
3-8-2-9-5-1-7-4		7-2-8-1-9-6-5-3	
5-8-1-9-2-6-4-7		9-4-3-7-6-2-5-8	
2-7-5-8-6-2-5-8-4			
7-1-3-9-4-2-5-6-8			
<u>TOTAL</u> : _____		TOTAL: _____	

**Anexo Q**  
**SEQUÊNCIA DE NÚMEROS E LETRAS (WAIS-III)**

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