

JOÃO GUSTAVO ROCHA PEIXOTO DOS SANTOS

Estudo prospectivo, randomizado e duplo cego dos efeitos da intervenção de terapia led transcraniana (TLTC) na fase aguda do traumatismo cranioencefálico grave

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor 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
2022**

JOÃO GUSTAVO ROCHA PEIXOTO DOS SANTOS

Estudo prospectivo, randomizado e duplo cego dos efeitos da intervenção de terapia led transcraniana (TLTC) na fase aguda do traumatismo cranioencefálico grave

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor 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
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, João Gustavo Rocha Peixoto dos
Estudo prospectivo, randomizado e duplo cego dos
efeitos da intervenção de terapia led transcraniana
(TLTC) na fase aguda do traumatismo
cranioencefálico grave / João Gustavo Rocha Peixoto
dos Santos. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Wellingson Silva Paiva.

Descritores: 1.Lesões encefálicas 2.Lasers
3.Cognição 4.Memória 5.Depressão 6.Recuperação
funcional

USP/FM/DBD-193/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À minha família, sempre incansáveis e compreensivos para me apoiar durante toda essa caminhada.

Dedico a vocês a presente tese.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wellingson Paiva, por aceitar me orientar, estar sempre disponível, delinear esse estudo e transmitir seu conhecimento com tamanha dedicação e didática. Palavras são pouco para expressão minha real gratidão a todo o esforço em fazer o projeto acontecer.

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen, por ter me recebido em seu serviço e ter me permitido vivenciar esse sonho, estando sempre presente ao longo da minha formação. Muitíssimo obrigado!

Aos médicos e residentes da equipe da divisão do Pronto-Socorro da Neurocirurgia (PSNC) de Emergência do HCFMUSP. Em particular, ao Dr. Almir Ferreira de Andrade sempre a frente do seu tempo, apoiando mais esse estudo.

Ao João Paulo Souza de Castro, antes R menos e agora colega de trabalho que coordenou as sessões dos pacientes junto dos colegas Josimar Reyes, Rodrigo Kuromoto e Robert Pfann. Tenho certeza de que serão neurocirurgias brilhantes pela dedicação com que levam à residência.

À Vanessa Paglioni que conduziu as avaliações neuropsicológicas dos pacientes com tamanho apreço, orientando as estagiárias da psicologia e demais neuropsicólogas. Agradeço imensamente pela sua dedicação em propiciar o andamento desse trabalho.

À Ana Luiza Costa Zaninotto e Iuri Neville que foram fundamentais na construção do arcabouço metodológico do trabalho. Sem suas relevantes opiniões esse trabalho teria dificuldades de sair do papel. Sou muito grato a ambos.

À toda equipe do grupo de estudos em neuromodulação, por ter me permitido participar do grupo e ter aprendido com cada um de vocês e o desenvolvimento dos seus projetos.

Ao Dr. Renato Zângaro que trouxe o conhecimento teórico-prático da construção dos capacetes que foram utilizados nesse trabalho. Muito obrigado.

Aos pacientes e seus familiares que se dispuseram a participar dessa pesquisa, para que a ciência possa descobrir novos caminhos para melhorar a qualidade dos pacientes vítimas de TCE.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP que me acolheu durante esses 9 anos de caminhada, desde o início da residência em 2013 até essa fase de conclusão do doutorado, permitindo que eu crescesse não só profissionalmente, mas ainda mais pessoalmente durante todo esse período.

À minha família, que sempre me acompanhou e me apoiou. Dedicando muito do seu tempo para que eu estivesse aqui.

“Importante não é ver o que ninguém nunca viu, mas pensar o que ninguém pensou sobre algo que todo mundo vê”.

Arthur Schopenhauer

Esta tese 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. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Aneliese 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 Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	5
2.1 Objetivo primário	6
2.2 Objetivos secundários	6
3 REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1 Traumatismo cranioencefálico	8
3.1.1 Epidemiologia	8
3.1.2 Caracterização	9
3.1.3 Alterações psiquiátricas	10
3.1.4 Alterações cognitivas do TCE e avaliação neuropsicológica	12
3.2 Lesão axonal difusa	14
3.2.1 Características radiológicas e apresentação clínica	14
3.2.2 Fisiopatologia das alterações cognitivas	17
3.3 Tratamentos e técnicas não invasivas	20
3.3.1 Neuromodulação para TCE com LAD	20
3.3.2 Princípios de terapia LED transcraniana	26
3.3.3 Estudos experimentais e clínicos com uso da terapia led transcraniana	30
4 MÉTODOS	34
4.1 Sujeitos	35
4.2 Procedimento	37
4.3 Desenho do estudo	40
4.4 Aleatorização	42
4.5 Mascaramento dos grupos	43
4.6 Recrutamento de pacientes e aderência ao estudo	45
4.7 Protocolo de estimulações	46
4.8 Tolerabilidade e segurança	47
4.9 Instrumentos	49
4.9.1 Escalas e questionários	49
4.10 Variáveis	51
4.10.1 Primária	51
4.10.2 Secundárias	52
4.11 Dados Complementares	52

4.12 Aspectos éticos, riscos e benefícios	53
4.13 Registro do Estudo e Diretrizes	55
4.14 Análise Estatística	57
5 RESULTADOS.....	59
5.1 Dados clínicos e demográficos.....	60
5.2 Avaliação com Neuropsicólogos.....	64
6 DISCUSSÃO	70
6.1 Principais resultados: efeito na melhora funcional do TLTC.....	71
6.2 Avaliação das escalas de funcionalidade e integração comunitária.....	75
6.3 Relação idade e escolaridade com prognóstico neurológico.....	77
6.4 Tolerabilidade e segurança	78
6.5 Escolha do protocolo de TLTC	81
6.6 Limitações do estudo.....	82
6.7 Perspectivas futuras	83
7 CONCLUSÕES	85
8 ANEXOS	87
9 REFERÊNCIAS.....	104
APÊNDICES	125

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	- Adenosina trifosfato
CAAE	- Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPPESQ	- Comitê de Ética em Pesquisa
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CONSORT	- <i>Consolidated standards of reporting trials</i>
E1	- Estudo 1
ECG	- Escala de coma de Glasgow
ERG	- Escala de resultados de Glasgow
FBM	- Fotobiomodulação
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	- Intervalo de confiança
IIQ	- Intervalo Interquartil
LAD	- Lesão axonal difusa
LASER	- <i>Light amplification by stimulated emission of radiation</i>
LED	- <i>Light Emitting diode</i>
PIC	- Pressão Intracraniana
QIC	- Questionário de Integração Comunitária
REC	- Rede executiva central
RM	- Ressonância Magnética
RMP	- Rede de modo padrão
RS	- Rede de saliência
SPECT	- <i>Single photon emission computed tomography</i>
TC	- Tomografia computadorizada
TCE	- Traumatismo cranioencefálico
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLTC	- Terapia LED transcraniana
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Localizações típicas de lesão axonal difusa	17
Quadro 2 - Mecanismos de ação da TLTC na recuperação de pacientes com TCE.....	29
Quadro 3 - Estudos na literatura com uso da TLTC para TCE	33
Quadro 4 - Os critérios de inclusão.....	36
Quadro 5 - Critérios de exclusão	36
Quadro 6 - Modelo de conteúdo para o cronograma de inscrição, intervenções e avaliações do estudo	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Espectros de luz e intervalo de atuação da fotobiomodulação.....	27
Figura 2 - Capacete ligado a energia da rede elétrica. Não é possível diferenciar visualmente se o sistema estava ligado para TLTC ou <i>sham</i>	39
Figura 3 - Fluxograma do desenho do estudo.....	41
Figura 4 - Paciente durante sessão TLTC – pelo aspecto visual não é possível diferenciar grupo ativo x <i>sham</i>	44
Figura 5 - Fluxograma dos pacientes.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas de acordo com grupo de intervenção	62
Tabela 2 - Resultados da avaliação neuropsicológica: Escala de resultados de Glasgow, Lawton e Brody e Katz em 3 meses.	64
Tabela 3 - Análise dos dados do Questionário de Integração Comunitária separado por domínios.	65
Tabela 4 - Relação da idade no desfecho dos pacientes nas escalas de avaliação da cognição e funcionalidade 3 meses após o TCE	65
Tabela 5 - Relação da idade no desfecho no CIQ	67
Tabela 6 - Associação da escolaridade e desfechos nas escalas de avaliação cognitiva em 3 meses após o TCE	69

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Escolaridade de acordo com o grupo de intervenção	63
Gráfico 2 - Frequência das lesões tomográficas	63
Gráfico 3 - Regressão linear simples da idade x escore na escala de resultados de Glasgow no grupo ativo x <i>sham</i>	65
Gráfico 4 - Regressão linear simples da idade x escore na escala de Lawton & Brody no grupo ativo x <i>sham</i>	66
Gráfico 5 - Regressão linear simples da idade x escore na escala de Katz no grupo ativo x <i>sham</i>	66
Gráfico 6 - Regressão linear simples da idade x escore no domínio integração do lar do QIC no grupo ativo x <i>sham</i>	68
Gráfico 7 - Regressão linear simples da idade x escore no domínio integração no ambiente social do CIQ no grupo ativo x <i>sham</i>	68
Gráfico 8 - Regressão linear simples da idade x escore no domínio integração nas atividades produtivas do QIC no grupo ativo x <i>sham</i>	69

RESUMO

Santos JGRP. *Estudo prospectivo, randomizado e duplo cego dos efeitos da intervenção de terapia led transcraniana (TLTC) na fase aguda do traumatismo cranioencefálico grave* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: o traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das causas mais frequentes de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com impacto importante na qualidade de vida de suas vítimas. Devido à faixa etária acometida, os danos socioeconômicos para a sociedade são enormes. As consequências oriundas do TCE do ponto de vista neuropsicológico são dramáticas e incluem um espectro amplo de alterações comportamentais e sensitivo-motoras, o que acarreta comprometimento diverso da funcionalidade das vítimas. Dentre os novos recursos disponíveis, a estimulação com laser/LED pela da técnica de terapia LED transcraniana (TLTC) vem sendo proposta como uma nova técnica com resultados positivos em pesquisas relacionadas ao tratamento de pacientes com quadro neurodegenerativo. Objetivo: Na fase aguda do TCE grave, avaliar os efeitos do TLTC na reabilitação funcional de pacientes 3 meses após o trauma. Método: Ensaio clínico randomizado controlado, duplo cego, de pacientes na fase aguda de traumatismo cranioencefálico grave que corresponderem aos demais critérios de elegibilidade foram divididos de maneira aleatória e cega em dois grupos: Grupo A (n=16) receberam estimulação TLTC e Grupo B (n=16) receberam estimulação *sham*. Todos os pacientes passaram por avaliação neuropsicológica 3 meses após o trauma. Resultados: Trinta e dois pacientes foram inclusos, tendo vinte e cinco retornado aos 3 meses para avaliação, sendo 13 do grupo ativo de 12 do grupo placebo. A Mediana da idade foi de 31 anos (IIQ 24-40,5). Todos os pacientes do estudo foram destros. Em relação aos mecanismos de trauma, 28 pacientes tiveram

lesões por trauma direto (96,5% IC95% 82,2-99,9), 20 pacientes tiveram lesões por mecanismos de aceleração-desaceleração (68,9% IC95% 49,1-84,7) e 2 sofreram com mecanismo de golpe/contragolpe (6,9% IC95% 8,5-22,7). A mediana da escala de coma de Glasgow na cena foi de 7 (IIQ 6-13). Já a mediana do escore da ECG na admissão foi de 6 (IIQ 3-6). Não houve diferença estatística na recuperação cognitiva dos pacientes com TCE grave comparando os grupos ativo x *sham* ($p = 0,6862$); foi encontrada melhora no domínio integração domiciliar do Questionário de Integração Comunitária (QIC) Conclusão: A recuperação cognitiva de pacientes com TCE grave após terapia com LED não apresentou melhora significativa, mas uma melhora relevante foi observada quando o domínio integração domiciliar do QIC foi avaliado.

Descritores: Lesões encefálicas traumáticas; Lasers; Neuropsicologia; Estado funcional, Reabilitação Neurológica.

ABSTRACT

Santos JGRP. *Prospective, randomized, double-blind study of the effects of transcranial led therapy (TLTC) intervention in the acute phase of severe traumatic brain injury* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: traumatic brain injury (TBI) is one of the most frequent causes of morbidity and mortality worldwide, with an important impact on the quality of life of its victims. Due to the age group affected, the socioeconomic damage to society is enormous. The consequences arising from TBI from a neuropsychological point of view are dramatic and include a wide range of behavioral and sensory-motor changes, which causes a different impairment of the victims' functionality. Among the new resources available, laser/LED stimulation using the Transcranial Led Therapy (TLTC) technique has been proposed as a new technique with positive results in research related to the treatment of patients with neurodegenerative conditions. Objective: In an acute phase of severe TBI, to evaluate the effects of TLTC on the cognitive rehabilitation of patients 3 months after trauma. Method: Randomized controlled trial, double blinded, with patients in the acute phase of severe traumatic brain injury who met the eligibility criteria were randomly and blindly divided into two groups: Group A (n = 16) has received TLTC stimulation and Group B (n = 16) has received placebo or sham stimulation. All patients were evaluated by neuropsychologist 3 months after the trauma. Results: Thirty-two patients were included, and twenty-five patients returned for evaluation 3 months later, with 13 from the active group and 12 from the placebo group. Median age of 31 years (Interquartile interval QII 24-40,5). All patients in the study were right-handed. Regarding the trauma mechanisms, 28 patients had direct trauma injuries (96.5% 95% CI 82.2-99.9), and 20 patients had injuries due to acceleration-deceleration mechanisms (68.9% 95% CI 49.1-84.7) and

2 suffered with a coup/counter-coup mechanism (6.9% CI95% 8.5-22.7). The median of the Glasgow coma scale at the scene was 7 (QII 6-13). The median ECG score at admission was 6 (QII 3-6). There was no statistical difference in cognitive recovery of patients with severe TBI comparing the active x sham groups ($p = 0.6862$); Improvement was found in home integration domain of Community Integration Questionary (CIQ) Conclusion: Cognitive recovery of patients with severe TBI after LED therapy showed no significant improvement, but a relevant improvement was observed when the domain of home integration of CIQ was evaluated.

Descriptors: Brain injuries, Traumatic; Lasers; Neuropsychology; Functional Status, Neurological Rehabilitation.

1 INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é um problema de saúde cujas consequências têm enorme impacto socioeconômico para suas vítimas. (Villamar *et al.*, 2012). De acordo com Smith *et al.* (2003) o desenvolvimento de um quadro de lesão axonal difusa (LAD) é comum após TCE e está relacionado a uma gama de manifestações clínicas.

Avaliações neuropsicológicas em pacientes diagnosticados com TCE têm apresentado déficit no funcionamento executivo e memória operacional, aumento do tempo de resposta, persistência diante de respostas inadequadas, uma variedade de sintomas de depressão (Naeser *et al.*, 2011), bem como fadiga excessiva, distúrbios do sono e déficit de atenção (Sinclair *et al.*, 2014).

Esse conjunto de sintomas que estão associados a perdas das atividades funcionais, afastamento do trabalho e a uma série de prejuízos pessoais e sociais.

Uma técnica que tem se mostrado promissora como opção terapêutica para tentar minimizar déficits cognitivos em pacientes com doenças crônico-neurodegenerativas (Lapchak, 2012), a TLTC, tem sido utilizada para modular funções neurológicas e psicológicas e tem ganhado interesse entre os pesquisadores e clínicos nos últimos anos (Rojas, 2013). De acordo com Lapchak (2012) utilizada como uma ferramenta útil na

mediação de alterações plásticas do córtex cerebral, a estimulação a laser/LED em pacientes com TCE fundamenta-se na perspectiva de que as mudanças indutoras da sinaptogênese ou de excitabilidade cortical possam levar a uma reorganização da rede funcional responsável pela função cognitiva prejudicada. Esta função pode ser restaurada ou compensada por mecanismos que envolvem alterações estruturais e funcionais dos circuitos cerebrais (Hashmi *et al.*, 2010).

A TLTC é assim uma técnica de neuromodulação baseada no princípio de indução por estimular a função mitocondrial, promovendo a normalização dos níveis de ATP e aumentando o consumo de oxigênio. Além de restaurar a função neuronal crônica por meio de mudanças de plasticidade trófica ou, possivelmente, pela neurogênese (Lapchak, 2012).

Pesquisas recentes têm obtido resultados positivos com relatos bem documentados, sugerindo aumento de desempenho na execução de tarefas em pacientes saudáveis submetidos a TLTC (Barrett e Gonzalez-Lima, 2013), além de fornecer neuroproteção contra doenças neurológicas que podem estar relacionadas com metabolismo energético oxidativo reduzido (Lapchak, 2012).

Pode também favorecer a recuperação metabólica de quadros psiquiátricos sem ação farmacológica (Schiffer *et al.*, 2009) e beneficiar pessoas que necessitam de reabilitação em condições em que o metabolismo neuronal está comprometido, atuando conjuntamente no tratamento de distúrbios neuropsicológicos nos quais a disfunção metabólica desempenha um papel causal subjacente (Hashmi *et al.*, 2010).

Trabalhos utilizando a terapia a laser com vítimas de TCE moderado e grave na fase aguda são ainda escassos. Naeser *et al.* (2011) evidenciaram o uso da técnica TLTC no relato de dois casos clínicos pós-TCE como uma ferramenta alternativa eficaz, não invasiva, de baixo custo e segura, promissora na recuperação destes pacientes.

Diante dessa perspectiva, o presente estudo busca trazer uma nova perspectiva na abordagem dos pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico grave.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a resposta da terapia led transcraniana (TLTC) na recuperação funcional de pacientes com TCE grave por meio da Escala de Resultados de Glasgow estendida (3 meses após o evento traumático).

2.2 Objetivos secundários

Avaliar a segurança e tolerabilidade do uso da terapia LED transcraniana na recuperação funcional de pacientes com TCE grave.

Avaliar a resposta da terapia led transcraniana na recuperação funcional de pacientes com TCE grave por meio das escalas de Katz e Lawton-Brody (3 meses após o evento traumático).

Avaliar o papel da terapia led transcraniana na recuperação funcional de pacientes com TCE grave por meio do Questionário de integração Comunitária.

Avaliar a relação da TLTC com a idade e escolaridade na recuperação funcional dos pacientes vítimas de TCE grave (3 meses após o evento traumático).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Traumatismo cranioencefálico

3.1.1 Epidemiologia

O traumatismo cranioencefálico é considerado um problema de saúde global, exercendo grande impacto socioeconômico em todo o mundo (Ghajar, 2000; Cole, 2004; Hyder *et al.*, 2007). O TCE é caracterizado como qualquer lesão que acarreta um trauma externo. Sua consequência são lesões anatômicas do crânio, tais como, fratura ou laceração do couro cabeludo, bem como comprometimento funcional das meninges, encéfalo ou seus vasos, resultando em alterações cerebrais que podem resultar em déficits momentâneos ou permanentes, de natureza física e neuropsicológica. Por ser considerado um dos maiores problemas nos países ocidentais, os gastos de saúde pública decorrentes do TCE ultrapassam 60 bilhões de dólares/ano (Finkelstein *et al.*, 2006). 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 (Segato *et al.*, 2009), proveniente em sua maioria de traumas fechados.

Estima-se que o TCE é responsável por 9% da mortalidade global, porcentagem que está relacionada a dezenas de hospitalizações, centenas de atendimentos de urgência e milhares de consultas médicas (Maset *et al.*, 1993). É nítido que proporcionalmente no Brasil o impacto causado pelo TCE também é significativo, com incidência de 360/100.000 habitantes.

3.1.2 Caracterização

As alterações de natureza física pós-TCE compreendem alterações musculoesqueléticas, distúrbios cardiovasculares, disfunções endocrinológicas, visuais, alterações no trato intestinal e urinário, na dinâmica respiratória, além de comprometimento no sistema sensório-motor (Calil, 1997; Delisa e Gans, 2002).

A escala de coma de Glasgow (ECG) é um escore utilizado mundialmente na prática clínica para a avaliação de doentes com lesões encefálicas, a fim de mensurar o nível de consciência por algumas variáveis: abertura ocular, comunicação, resposta a comandos e movimentação das extremidades (Teasdale e Jennett, 1974). A ECG pode ser utilizada como indicador prognóstico, por meio da previsão do resultado funcional e é subdividida categoricamente pela gravidade do traumatismo craniano pela pontuação: trauma leve (13 a 15), moderada (9 a 12) e grave (inferior ou igual a 8).

As lesões causadas pelo TCE são classificadas em traumas fechados e abertos. Os traumas fechados compreendem: As lesões focais (hematomas epidurais, hematomas subdurais e outras), e as lesões difusas (Gennarelli *et al.*, 1982). As lesões difusas diferem das focais pelo fato de geralmente não apresentarem dano estrutural macroscópico. Este tipo de lesão causa disfunção cerebral difusa e afeta cerca de 40% dos doentes com TCE grave (Adams *et al.*, 1982; Gennarelli *et al.*, 1982).

As lesões fechadas podem ocorrer por basicamente dois mecanismos: por contato direto ou inercial (aceleração/desaceleração). As lesões por contato requerem a ocorrência de traumatismo direto do crânio

contra outro objeto, resultando principalmente em hematomas, contusões e lacerações. Já as lesões por inércia, comumente chamadas de lesões por aceleração, são decorrentes da movimentação brusca e intensa do crânio, independentemente da ocorrência do impacto do crânio de encontro a estruturas externas. São caracterizadas por lesões normalmente não visíveis à tomografia e lesões focais no corpo caloso e tronco encefálico, alterações das fibras axoniais e com progressiva diminuição de substância branca (Adams *et al.*, 1989).

3.1.3 Alterações psiquiátricas

As condições psiquiátricas podem se manifestar de maneira bastante abrangente em doentes que sofreram TCE, sendo que os sintomas depressivos e ansiosos são os mais prevalentes.

Em experimentos com animais, estudos evidenciaram que quando ocorre o TCE, a etiologia e o mecanismo do trauma podem frequentemente acarretar alterações eletrofisiológicas e hormonais, alterando a expressão de alguns comportamentos, como ansiedade e depressão, independentemente da região cerebral atingida (Pandey *et al.*, 2009). Em humanos, a depressão maior é o distúrbio psiquiátrico mais comum pós-TCE, podendo estar presente em 30% dos casos ainda no primeiro ano após o trauma (Kreutzer *et al.*, 2001; Dikmen *et al.*, 2004). No entanto, o diagnóstico muitas vezes é um desafio devido às comorbidades e a soma de sintomas que se sobrepõem ao TCE juntamente com outros transtornos psiquiátricos que podem ser anteriores ao trauma (Seel *et al.*, 2010).

O diagnóstico de depressão maior feito por meio de entrevistas nos primeiros 12 meses após o trauma pode variar de 20% a 30% na maioria dos estudos (Fann *et al.*, 1995; van Reekum *et al.*, 1996; Gomez-Hernandez *et al.*, 1997; Rapport *et al.*, 2005; Ashman *et al.*, 2009). Porém um estudo recente verificou que 53,1% dos doentes com TCE moderado e grave preenchem critério para depressão maior, pelo menos uma vez durante o acompanhamento de 12 meses. Dentre esses doentes, a probabilidade de comorbidade foi de 60% para transtorno de ansiedade (Bombardier *et al.*, 2010).

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

Evidência atual sugere que em doentes com TCE o humor deprimido é caracterizado mais por irritabilidade, raiva e agressividade do que pela tristeza e choro. Ruminação, autocrítica e culpa podem diferenciar melhor as pessoas deprimidas de pessoas não-deprimidas. Ansiedade, agressividade, problemas de sono, uso de álcool, níveis de renda mais baixa, e pior funcionamento social parecem ser fatores primários associados ao diagnóstico de depressão (Seel *et al.*, 2010).

Dada a forte relação entre a depressão e os resultados funcionais, é importante o entendimento dessa relação para o desenvolvimento de intervenções mais efetivas (Pagulayan *et al.*, 2008). Segundo os autores, é possível que pessoas que experienciam mudanças funcionais decorrentes ao trauma, também apresentem sensação de angústia como consequência de suas sequelas. Pagulayan *et al.* (2008) acompanharam pela avaliação longitudinal dos doentes com sintomas depressivos e verificaram que 44% desses doentes apresentaram sintomatologia depressiva 1 mês após o trauma, passando a 29% um ano depois. Os autores constataram que sintomas depressivos estavam relacionados às sequelas funcionais pós-trauma, sendo essas dificuldades no dia a dia precedidas aos sintomas.

3.1.4 Alterações cognitivas do TCE e avaliação neuropsicológica

O TCE está associado a uma variedade de alterações cognitivas, incluindo prejuízos na aprendizagem, memória operacional, atenção, velocidade de processamento de informação e funções executivas (Henry e Crawford, 2004; Mathias e Mansfield, 2005; Mathias e Wheaton, 2007; Niogi *et al.*, 2008; Skandsen *et al.*, 2010).

Muitas vezes o local de um trauma não é capaz de prever com exatidão os prejuízos cognitivos dos doentes. Isso pode ocorrer pelo fato da rede neuronal e suas conexões serem um fator preponderante para o desencadeamento das sequelas cognitivas (Kinnunen *et al.*, 2011). Como já descrito por Mesulam, em 1998, as funções cognitivas normalmente prejudicadas em doentes com TCE, como memória e funções executivas,

dependem da atividade coerente de redes cerebrais amplamente distribuídas por todo o encéfalo. Por esse e outros motivos, os aspectos neuropsicológicos de um TCE dependem de diversos fatores, dentre os quais a gravidade e o mecanismo de trauma, idade do doente, bem como fatores pré-mórbidos, como as capacidades cognitivas prévias, o nível de inteligência geral, a profissão e o rendimento escolar ou acadêmico (Andrade *et al.*, 2009; Melo *et al.*, 2004, 2015).

Apesar dos doentes que sofreram TCE leve apresentarem déficits neurológicos transitórios (Lima *et al.*, 2008), as mudanças cognitivas podem ser persistentes, especialmente em lesões moderadas e severas, e incluem: Diminuição na flexibilidade mental, na atenção, *shifting sets*, planejamento, organização, sequenciamento, julgamento, fluência verbal, memória operacional e impulsividade (Godefroy, 2003). Indivíduos que sofreram TCE leve sofreram alterações apenas na fase pós-aguda, não caracterizando sequelas permanentes. Entretanto, muitos destes doentes embora sem alterações cognitivas aparentes, poderão apresentar dificuldades para reiniciar as atividades que desempenhavam antes do trauma. No TCE grave, podem-se observar comprometimentos em várias esferas, sem que seja possível determinar um padrão único de prejuízos (Melo *et al.*, 2004; Andrade *et al.*, 2009).

Estudos têm demonstrado que a reorganização cortical após uma lesão encefálica é um mecanismo compensatório normal (Bashir *et al.*, 2010), mas até que ponto há uma recuperação funcional em pacientes após um TCE ainda é desconhecido.

A recuperação neurológica passa por diferentes fases: A fase aguda e a fase crônica. Na fase aguda ocorre normalmente uma recuperação rápida, período esse relacionado à morte do tecido neuronal e à lesão primária; na fase crônica a recuperação natural parece ser bastante improvável e o agravamento secundário funcional pode acontecer (Bashir *et al.*, 2010). A recuperação natural pós-lesão é menos provável na fase crônica e, de fato, uma diminuição do funcionamento pode ser observada nesta fase, sendo que a reorganização cortical desempenha um importante papel na determinação de déficits neurológicos (Bashir *et al.*, 2010).

3.2 Lesão axonal difusa

3.2.1 Características radiológicas e apresentação clínica

Dados recentes aceitaram que a lesão axonal difusa é agora um dos tipos mais comuns de lesões primárias em pacientes com traumatismo craniano grave (Parizel *et al.*, 1998). A LAD não acompanhada por uma lesão de massa intracraniana ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com TCE grave e causa 35% de todas as mortes por TCE (Meythaler *et al.*, 2001).

Pacientes com LAD apresentam comprometimento importante da consciência desde o momento do trauma (Adams *et al.*, 1977). LAD é a causa mais comum de estado vegetativo persistente e incapacidade severa no TCE (McLellan *et al.*, 1990). O dano ao sistema de ativação reticular é proporcional ao nível e à duração do coma observado após a LAD (Meythaler *et al.*, 2001). Sintomas de disfunção autonômica observados em

LAD (como controle de temperatura e distúrbios do centro de saciedade) têm sido associados a lesões no hipotálamo, que controla essas atividades (Meythaler *et al.*, 2001).

Na fase crônica, a LAD nas formas mais leves pode levar a problemas neuropsiquiátricos residuais e déficits cognitivos, incluindo dificuldades de concentração, lesões neurológicas focais, perda de memória, diminuição da capacidade de atenção, declínio intelectual, distúrbios psiquiátricos, dores de cabeça e convulsões (Parizel *et al.*, 1998). Esses sintomas de deficiência são conhecidos como síndrome pós-concussão. A LAD deve ser suspeitada em todos os pacientes com traumatismo cranioencefálico fechado com comprometimento persistente e significativo da consciência na fase aguda ou déficits neuropsiquiátricos residuais na fase crônica (Parizel *et al.*, 1998).

Os sintomas de incapacidade causados por lesões cerebrais geralmente não são evidentes na tomografia computadorizada (TC) estrutural ou na imagem por ressonância magnética (RM) (Cantu, 2006; Naeser e Hamblin, 2015). A TC pode mostrar alguns focos petequiais de hemorragia na fase aguda, mas subestima a extensão da LAD, porque menos de 20% das lesões da LAD são hemorrágicas (Parizel *et al.*, 1998). Outras características radiológicas que podem aparecer são as seguintes: (1) Pequenas hemorragias intraparenquimatosas únicas ou múltiplas nos hemisférios cerebrais (< 2 cm de diâmetro); (2) hemorragia intraventricular; (3) hemorragia no corpo caloso; (4) pequenas áreas focais de hemorragia adjacentes ao terceiro ventrículo (< 2 cm de diâmetro); (5) hemorragia do tronco cerebral (Wang *et al.*, 1996). A hemorragia intraventricular surge da

ruptura do plexo subependimário dos capilares e veias que se encontram ao longo da superfície ventricular do septo pelúcido, fórnice e corpo caloso (Lindel e Gentry, 1994).

A LAD é causada por forças de cisalhamento que cortam pequenos vasos sanguíneos que correm em paralelo com os axônios, levando a hemorragias microscópicas detectáveis. O eco gradiente e as imagens de RM ponderadas em T2* detectam a queda do sinal provocada por grupos heme contendo íons em sangue de movimento lento (Su e Bell, 2016). A ressonância magnética é mais sensível na identificação de lesões por cisalhamento, pois permite a detecção de lesões não hemorrágicas e hemorrágicas. O vazamento axoplasmático e o edema ao redor das áreas de ruptura neuronal em lesões não hemorrágicas são mais conspícuos nas imagens ponderadas em T2 (Parizel *et al.*, 1998). Varreduras de imagem por tensor de difusão (DTI) podem mostrar sinais LAD (Bazarian *et al.*, 2005, 2007). O DTI é sensível para detectar a difusão de água no cérebro, apresentando lesões microestruturais nos tratos de substância branca (Basser e Pierpaoli, 1996).

Existem cinco regiões de substância branca de interesse onde geralmente se podem encontrar as lesões axoniais difusas. Os dados são de estudos anatomopatológicos pós-morte (Naeser *et al.*, 2011). Veja o resumo no Quadro 1.

Quadro 1 - Localizações típicas de lesão axonal difusa

Localização	Proporção (%)
Corona radiata anterior	41
Fascículo uncinado	29
Joelho do corpo caloso	21
Fascículo longitudinal inferior	21
Feixe de cíngulo	18

A perda de conectividade nos referidos setores (LAD) é responsável por todos os sintomas e sinais de incapacidade após TCE (Niogi *et al.*, 2008).

3.2.2 Fisiopatologia das alterações cognitivas

O foco crescente foi direcionado para as regiões do cérebro nas quais a atividade neural é maior durante o estado de linha de base do que durante uma tarefa experimental. Este estado é chamado de desativação. A descoberta que demonstra essas diminuições relativas relacionadas à tarefa na atividade em uma ampla gama de tarefas cognitivas quando comparada com um estado de linha de base é o que reforça a atenção atual a esta teoria do modo padrão. Assim, a rede de modo padrão (RMP) constitui uma parte importante do processo de cognição (Greicius *et al.*, 2003) A interrupção do RMP é clinicamente importante, e anormalidades são observadas em vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos (Greicius, 2008).

O poder de regular as funções do RMP parece ser um ponto central da atividade cerebral normal, apresentando maior desativação relativa observada durante tarefas mais exigentes do ponto de vista cognitivo (Singh e Fawcett, 2008). Problemas associados à atenção sustentada após TCE, conforme revelado pela inconsistência comportamental, estão relacionados a um aumento na atividade da RMP (Bonnelle *et al.*, 2011). A RMP, como uma rede cerebral altamente especializada, é importante para a cognição. Frequentemente, pode ser visto desregulação da RPM em exames de imagem de ressonância magnética funcional com conectividade funcional em estado de repouso no TCE.

A RMP pode ser dividida anatomicamente em (Sherman *et al.*, 2014):

1. áreas anteriores nos lobos frontais mediais (córtex pré-frontal medial);
2. áreas posteriores nos lobos parietais mediais (precuneus e córtex cingulado posterior) e áreas posterolaterais nos lobos parietais laterais (giros angulares);
3. lobos temporais mediais profundos/áreas do hipocampo.

A porção posterior medial do RMP (pré-cuneus/cíngulo posterior) precisa ser desativada para que a função cognitiva normal ocorra. Assim, é utilizada uma rede distinta denominada rede executiva central (REC) que pode ativar.

A REC é outra rede envolvida no processo de cognição e é basicamente composto por duas áreas (Naeser e Hamblin, 2015):

1. Córtex pré-frontal dorsolateral, e;
2. Córtex parietal posterior (principalmente área do sulco intraparietal).

A REC é uma parte da rede que se ativa durante tarefas funcionais de ressonância magnética envolvendo funções executivas (como rede de saliência - RS). Sua atividade é correlacionada contrariamente com a função da RMP (Sherman *et al.*, 2014).

A última rede afetada em casos de TCE é o RS. Consiste em três áreas (Naeser e Hamblin, 2015):

1. ínsula anterior;
2. áreas motoras pré-suplementares;
3. córtex cingulado anterior dorsal.

A RS é necessária para a função executiva normal e inibição. Ele controla A RMP (Menon *et al.*, 2010; Bonnelle *et al.*, 2012).

Alguns artigos estudaram os efeitos da luz quase infravermelha para melhorar a cognição por meio da indução de um estado de repouso do cérebro. A luz quase infravermelha promoveu um aumento da potência nas frequências alfa, beta e gama do eletroencefalograma. Essas descobertas são consistentes com um estágio de repouso do cérebro, que está implicado na melhoria da cognição (Wang *et al.*, 2017; Vargas *et al.*, 2017).

3.3 Tratamentos e técnicas não invasivas

3.3.1 Neuromodulação para TCE com LAD

Devido à morbidade associada ao trauma é essencial um plano de reabilitação, preferencialmente multiprofissional, visando a obter o máximo grau de recuperação das funções neurológicas e neuropsicológicas. Modalidades de estimulação cerebral não invasiva permitem aos pesquisadores estudar a atividade do cérebro humano em tempo real, caracterizar o equilíbrio de excitação e inibição cortical, e, finalmente, orientar mudanças plásticas (Bashir *et al.*, 2010).

Fontaine *et al.* (1999) mostraram que estratégias convencionais de reabilitação em pacientes com TCE grave obtiveram recuperação funcional limitada. Justificaram que a natureza dual da lesão, ou seja, a combinação de lesões focais e difusas torna a correlação anátomo-clínica um grande desafio, limitando o sucesso das técnicas convencionais de reabilitação.

Atualmente algumas técnicas de tratamento não invasivas têm sido pesquisadas em pacientes com TCE com resultados interessantes: a estimulação magnética transcraniana repetitiva, a Estimulação transcraniana por corrente contínua, e a terapia led transcraniana (TLTC). De acordo com revisão de literatura feita por Demirtas-Tatlidede *et al.* (2012) sobre técnicas de estimulação não invasivas em TCE, uma única sessão de estimulação possui efeitos pró-cognitivos em testes neuropsicológicos computadorizados, tais como memória operacional, fluência verbal, tempo de reação, interferência cognitiva e atenção sustentada.

Assim, foco do estudo atual, a terapia a laser de baixa potência, quando aplicada ao sistema nervoso central, abordada com a terminologia supracitada TLTC, inclui dispositivos do tipo lasers e LEDs com densidade de potência inferior a 100 mW/cm². Densidade de potência dessa ordem não provoca o aquecimento dos tecidos biológicos, produzindo apenas efeitos fotoquímicos, os quais induzem a fotobiomodulação que, por sua vez, apresenta resultados benéficos, tais como apresentaram a revisão de Desmet *et al.* (2006), aceleração de cura em feridas epiteliais, melhora na recuperação em lesão isquêmica no coração e melhora do metabolismo energético mitocondrial. Esse processo de ativação mitocondrial com uso de LED ou Laser com frequência de onda entre 600 e 1024 nm recebe as seguintes denominações na literatura: fotobiomodulação (FBM), terapia led/laser transcraniana (TLTC), terapia com laser/led de baixa potência (TLBP), terapia com laser/LED frio (TLF).

As alterações metabólicas provocadas pela energia luminosa ocorrem tanto em tecidos superficiais, como em tecidos profundos (Nicolau e Zangaro, 2001). Sua ação ocorre principalmente sobre organelas celulares (mitocôndrias e membrana) provocando aumento de adenosina trifosfato (ATP) e modificando o transporte iônico. Neste caso, fotorreceptores celulares, sensíveis a determinados comprimentos de onda, desencadeiam reações químicas que, em curto prazo, provoca a aceleração da síntese de ATP (glicólise e oxidação fosforilativa) e, em longo prazo, a transcrição e replicação do DNA (Nicolau e Zangaro, 2001).

Em um estudo utilizando modelo animal (roedores) foi verificado que a terapia a laser facilita atividade do citocromo C oxidase, o fluxo sanguíneo cerebral, a oxigenação cortical, a capacidade metabólica e, assim, traz resultados no processo de retenção e evocação em condições experimentais (Rojas *et al.*, 2008; 2012), além de funcionar como fator de neuroproteção contra a toxicidade em modelos animais (Rojas e González-Lima, 2011).

Câmara *et al.* (2011) verificaram a influência da terapia a laser na regeneração histológica do nervo ciático de 20 ratos Wistar machos adultos submetidos à neuropraxia controlada, após lesão induzida do tipo axoniotmese. Ao final do tratamento com laser nos nervos danificados, amostras foram retiradas e analisadas histologicamente, nos grupos submetidos ao laser foi observado aumento do número de todos os aspectos analisados (mais neurônios, células de Schwann e axônios mielinizados) com diferença estatisticamente significativa, demonstrando que a irradiação com o laser de baixa intensidade (904 nm) influenciou positivamente na regeneração do nervo ciático desses ratos de forma rápida e eficiente.

Em humanos o uso da terapia a laser também já começou a ser empregue com focos diferentes. Na pesquisa de Lins *et al.* (2010) a terapia com laser de baixa potência foi utilizada para verificar os efeitos bioestimulantes desta terapia na reparação tecidual. Puderam notar que após a realização de procedimento odontológico os pacientes submetidos as terapias tiveram hiperemia vascular, aumento da circulação sanguínea local, aumento do metabolismo, síntese colagênica, estimulação de produção de endorfinas, inibição de sinais nociceptores, o que trouxe efeito analgésico, anti-inflamatório, redução do edema tecidual e efeito cicatrizante.

Por outro lado, quando especificamente aplicada ao sistema nervoso central, a TLTC também tem tido seus resultados correlatos aos encontrados em modelo animal no uso clínico. Resultados vem sendo vistos em pesquisas sobre a recuperação neurológica em acidente vascular cerebral isquêmico (Lampl *et al.*, 2007), em transtornos psiquiátricos (Schiffer *et al.*, 2009), em doenças neurodegenerativas (Lapchak, 2012), em pessoas saudáveis (Barrett e Gonzalez-Lima, 2013) e em vítimas de TCE (Naeser *et al.*, 2011; 2014; Sinclair *et al.*, 2014).

Na pesquisa de Barrett e Gonzalez-Lima (2013) 40 pessoas saudáveis foram submetidas à TLTC (Experimental: 10 homens e 10 mulheres/Controle: 10 homens e 10 mulheres). Os sujeitos foram testados antes da TLTC, logo após e duas semanas depois. A sessão para o grupo Experimental teve total de 8 minutos de exposição ao laser, enquanto o tempo de exposição do Controle foi insignificante. Foram avaliados com o teste PVT (tarefa de vigilância psicomotora) com objetivo de verificar atenção sustentada, o jogo “mathsample” (DMS) como tarefa de memória operacional e a escala de afeto PANAS-X (Afeto positivo x negativo), acompanhado do autorrelato ao longo do tempo.

Com a sessão da TLTC administrada no córtex pré-frontal (área 9 e 10 de Brodmann) com 4 cm de diâmetro a partir deste ponto os pesquisadores verificaram diferenças significativas entre todos os resultados comparativos entre Experimental x Controle e, especialmente, relacionado ao humor, no qual os efeitos da terapia se manifestaram principalmente como efeito protetor contra uma tendência geral de aumento de sintomas negativos de estresse ao

longo do tempo. O que mostrou que os efeitos do tratamento funcionaram como uma abordagem eficaz para aumentar as funções cerebrais em pessoas saudáveis, funcionando conjuntamente contra a tendência de aumento de efeitos negativos/diminuição dos efeitos positivos ao longo de um período de estresse, enquanto os seus homólogos (Controle) mostraram a tendência para sentimentos positivos diminuindo ao longo do semestre.

Sinclair *et al.* (2014) ao estudarem pacientes a partir do terceiro mês após a lesão, em uma pesquisa desenvolvida ao longo de 10 meses, tiveram resultados sugerindo que 45 minutos de exposição à TLTC durante 4 semanas (na própria residência do paciente) pode ser um tratamento não farmacológico, seguro, eficaz e barato para o alívio de sintomas de fadiga e sonolência diurna em pacientes com TCE. Dados que apontam para um tratamento não invasivo com implicações importantes na reabilitação das vítimas após o TCE.

É o que também ficou sugerido na pesquisa de Naeser *et al.* (2011). Verificaram que a TLTC aumenta a expressão de fatores de crescimento nas células nervosas, o que contribuiu com a regeneração do tecido cerebral danificado pelo TCE. Nesta pesquisa, dois casos de vítimas de TCE, com uma série de perdas de funcionalidade, além de quadro de comorbidade envolvendo transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), com consequências graves em suas vidas, e que foram submetidos a exposição sistemática da TLTC, obtiveram remissão de sintomas de humor, do TEPT, além de recuperarem sua funcionalidade, retornaram ao trabalho e as atividades cotidianas.

Em um dos casos, após 4 meses de tratamento com sessões noturnas (com duração gradativamente aumentada de 7 para 10 minutos) dia após dia em casa, a paciente, considerada incapaz de exercer suas funções laborais por perícia médica, teve ganhos relacionados a atenção, funções executivas, memória, remissão de sintomas relacionados ao TEPT, e retornou ao trabalho em tempo integral como consultora executiva em uma empresa internacional de consultoria de tecnologia.

Em um dos estudos sobre TLTC, (Naeser *et al.*, 2014) 11 pacientes vítimas de TCE em estado crônico, variando pacientes com tempo de lesão de 10 meses a 8 anos que apresentavam sintomas de depressão e TEPT. Foram submetidos a 18 sessões com duração de 10 minutos cada, avaliados uma (1) semana antes da TLTC, um (1) mês e (2) meses depois de encerrada a TLTC. Com protocolo para avaliar função executiva (teste de Stroop) e memória verbal – *California Verbal Learn Test*. Obtiveram resultados significativos nos testes com ganhos relacionados a comportamento social inadequado, dificuldades interpessoais, insônia e perda de funções profissionais, em sintomas que tenderam a remissão.

O conjunto destes dados implica, portanto, que TLTC pode ser usada como uma abordagem terapêutica para tentar melhorar funções cerebrais em pessoas saudáveis, redimensionar a relação metabólica de custo/benefício próprio do consumo de energia que mantém a vida cotidiana (Barrett e Gonzalez-Lima, 2013) e, especialmente, contribuir com a recuperação de pacientes vítimas de TCE restituindo seu funcionamento de maneira que consigam se reintegrar às suas atividades tão próximo quanto possível de seu desempenho antes do acidente (Naeser *et al.*, 2011).

3.3.2 Princípios de terapia LED transcraniana

O processo de uso de luz vermelha ou quase infravermelha para estimular ou regenerar o tecido é denominado fotobiomodulação. Tentando repetir um experimento realizado em Boston, EUA, o húngaro Endre Mester descobriu acidentalmente esse processo. Ele tentou usar feixes de laser para destruir células cancerosas implantadas experimentalmente em um rato de laboratório (Hamblin, 2016). Seu erro foi construir um laser de rubi que era apenas uma pequena fração da potência do laser que havia sido usado anteriormente em Boston por McGuff (de Freitas e Hamblin, 2016). Assim, ele percebeu que o cabelo havia crescido novamente e a ferida havia cicatrizado na área estimulada onde o tumor havia sido implantado (Hamblin, 2016).

Algum tempo depois, cerca de 30 anos atrás, estudos em cadáveres mostraram que comprimentos de onda quase infravermelho (800-900 nm) e vermelho (600 nm) podiam penetrar no couro cabeludo e no crânio (cerca de 2%-3% deles podem penetrar 1 cm do córtex) (Wan *et al.*, 1981; Pitzschke *et al.*, 2015). Eles também têm o potencial de melhorar a atividade celular subnormal do tecido cerebral comprometido.

A fotobiomodulação é uma ferramenta terapêutica para feridas hipóxicas, infectadas e isquêmicas. Também mostra eficácia na cura, redução de edema/inflamação, alívio da dor, tratamento de inflamação crônica e doenças autoimunes, recuperação de doença cardíaca isquêmica e atenuação da degeneração do nervo óptico (Whelan *et al.*, 2001; Oron *et al.*, 2001). Vários estudos testando seus efeitos no TCE têm sido executados (Naeser *et al.*, 2012; Xuan *et al.*, 2014).

Os comprimentos de onda dentro da faixa do vermelho e quase infravermelho (630-1000 nm) junto com uma densidade de energia mínima de 4 J/cm^2 são a intervenção terapêutica ideal (Desmet *et al.*, 2006). A estimulação de processos biológicos provou ser eficaz com esses comprimentos de onda e densidade de energia. A figura 1 explica melhor o espectro de luz que atua a fotobiomodulação.

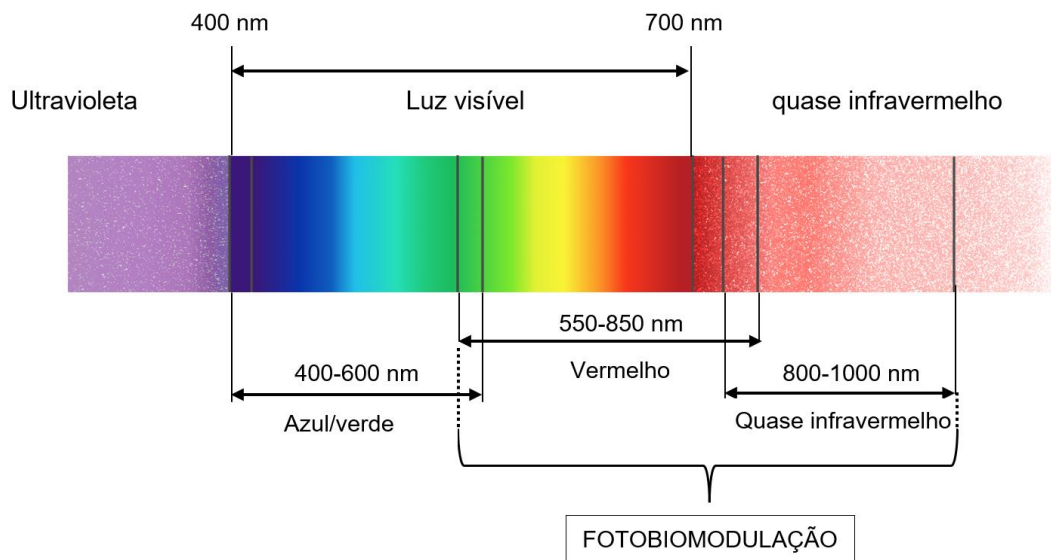


Figura 1 - Espectros de luz e intervalo de atuação da fotobiomodulação [Fonte: Próprios autores]

Acredita-se que a fotobiomodulação atue por cinco mecanismos principais:

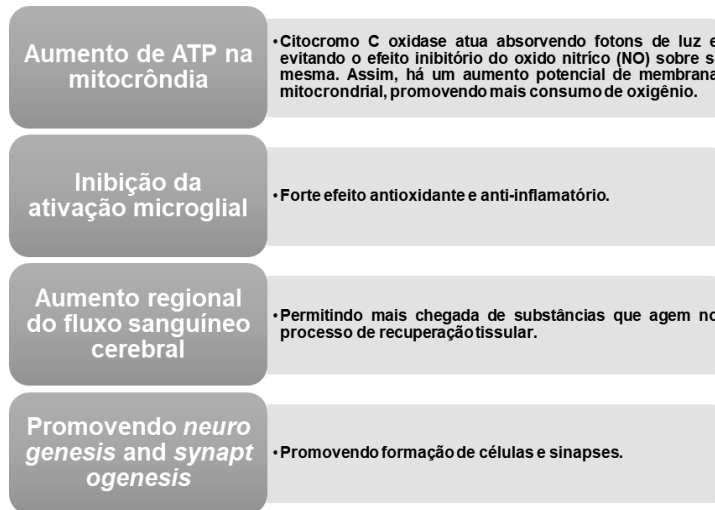
1. Estimular as mitocôndrias para aumentar a produção de trifosfato de adenosina (ATP) por meio do aumento do efeito da enzima citocromo c oxidase (CCO). O CCO atua absorvendo fótons de luz e evitando o efeito inibitório do óxido nítrico (NO) sobre si mesmo. Assim, ocorre um aumento do potencial de membrana

mitocondrial, proporcionando maior consumo de oxigênio, assim que mais glicose é metabolizada e mais ATP é produzido (Karu, 1999).

2. Inibição da ativação microglial e atuando como um forte antioxidante promovendo um efeito anti-inflamatório (aumento da superóxido dismutase mitocondrial) (Sompol *et al.*, 2006; Homsí *et al.*, 2010).
3. Aumento do fluxo sanguíneo cerebral regional (Schiffer e Hauck, 2010; Naeser *et al.*, 2012).
4. Alteração da expressão de proteínas por meio de mediadores de sinalização e ativação de fatores de transcrição. Essas mudanças duram um tempo considerável e explicam o efeito de longa duração (de Freitas e Hamblin, 2016).
5. Promovendo neurogênese e sinaptogênese. No entanto, isso só foi visto em estudos com pequenos animais tratados com luz quase infravermelha na fase aguda pós-TCE (Schiffer e Hauck, 2010; Ambrogini *et al.*, 2013; Xuan *et al.*, 2014).

Neurogênese é a denominação dada ao processo de diferenciação de uma célula progenitora em um neurônio. A zona subventricular e o hipocampo são as áreas onde esse processo geralmente ocorre. Outro fato interessante é que não é um evento tão raro no cérebro como se pensava (Richardson *et al.*, 2007). A sinaptogênese é um processo de formação de novas sinapses. É um dos mecanismos de recuperação do cérebro após TCE (Naeser *et al.*, 2015). O Quadro 2 resume as ações.

Quadro 2 - Mecanismos de ação da TLTC na recuperação de pacientes com TCE



Pequenos estudos atuais com camundongos com TCE grave na fase aguda usaram fotobiomodulação quase infravermelha transcraniana para tratá-los. Esses estudos têm apoiado a noção de que a fotobiomodulação transcraniana aumenta a neurogênese e a sinaptogênese. O protocolo começou 4 horas pós-TBI, e eles descobriram que houve uma recuperação significativamente melhor em 28 dias pós-TCE em camundongos que receberam três tratamentos de fotobiomodulação quase infravermelha transcraniana diários quando comparados aos controles. A neurogênese foi notavelmente aumentada quando medida por coloração de imunofluorescência de seções do cérebro (Wu *et al.*, 2010; Xuan *et al.*, 2015).

A média estimada da profundidade de penetração da luz quase infravermelha através do couro cabeludo e do crânio é de 23,6 mn ± 0,7 mm (Okada e Delpy, 2003; Haeussinger *et al.*, 2011; Strangman *et al.*, 2014). Considerando as diferentes áreas do crânio, a porcentagem de penetração também muda (0,9% na região temporal, 2,1% na região frontal e 11,7% na região occipital) (Jagdeo *et al.*, 2012).

3.3.3 Estudos experimentais e clínicos com uso da terapia led transcraniana

O primeiro modelo animal de TCE descrito e tratado com TLTC foi feito com camundongos, os quais foram submetidos a contusão cerebral na cabeça e receberam FBM com 808 nm/diodo emissor de luz vermelha (LED). Apenas uma sessão de TLTC de 4 horas após a lesão, reduziu consideravelmente o tamanho da área pós-lesão em 90%, e os escores de gravidade neurológica foram significativamente menores em 28 dias para camundongos tratados (Oron *et al.*, 2007). Camundongos que receberam 6 min de sessão TLTC diária por 10 dias tiveram déficits revertidos em testes de memória de trabalho (Wu *et al.*, 2010).

Um protocolo aberto com FBM em um estudo de dois casos com TLTC projetado para melhorar a função cognitiva em pacientes com TCE leve crônico também encontrou melhorias consideráveis no aprendizado verbal, função executiva e memória (Naeser *et al.*, 2011).

Aumentando o número de pacientes com TCE crônico leve, o mesmo autor do estudo citado anterior publicou resultados positivos para 11 pacientes submetidos a 18 sessões ambulatoriais, começando entre 10 meses a 8 anos após o TCE. Cada cabeça de cluster de LED (5,35 cm de diâmetro, 500 mW, 22,2 mW/cm²) foi aplicada durante 10 minutos a cada 11 colocações de couro cabeludo (13 J/cm²). Melhorias foram evidenciadas na função executiva e no sono e menos transtornos de estresse pós-traumático (Naeser *et al.*, 2014).

Outra série de dois pacientes submetidos a 18 tratamentos TLTC (500 mW, 22,2 mW/cm², 22,48 cm² por área de tratamento) em pacientes com TCE crônico (que começaram TLTC entre 10 meses a 8 anos após TCE) mostraram melhorias na cognição (principalmente função executiva e memória verbal) (Bogdanova *et al.*, 2014).

As varreduras de ressonância magnética funcional em estado de repouso foram obtidas antes e depois de 18 tratamentos TLTC (26 J/cm² por colocação da cabeça do cluster LED vermelho/NIR, 500 mW, 22,2 mW/cm²) em pacientes com AVC do hemisfério esquerdo com afasia crônica, que mostraram aumentos significativos em “Capacidade de nomeação” e correlações significativamente aumentadas entre pares de nós corticais dentro de cada uma das três redes separadas (DMN, CEN, SN) após TLTC (Naeser *et al.*, 2015).

Outro estudo usando um laser quase infravermelho de alta potência (10-15 W em 810 nm e 980 nm) para tratar um paciente com TCE moderado por meio de 20 aplicações em um período de 2 meses mostrou diminuição da dor de cabeça, depressão, ansiedade e insônia, enquanto cognição e qualidade de vida melhoraram, acompanhadas por mudanças na imagem da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) (Henderson e Morries, 2015).

Em 2020, um ensaio clínico randomizado realizado por Figueiro Longo *et al.* avaliou o efeito do TLTC em pacientes com TCE moderado em 43 pacientes. O estudo demonstrou segurança da terapia por não ter visto efeitos colaterais. Além disso, feita a comparação da ressonância magnética

em 72h após o trauma com ressonâncias sequenciais em 2-3 semanas e em 3 meses foi visto melhora do aspecto do estudo de imagem por tensor de difusão. Este estudo fornece a primeira evidência humana até o momento de que a terapia de luz envolve substratos neurais que desempenham um papel nos fatores fisiopatológicos do TCE moderado e também sugere a imagem de difusão como o biomarcador da resposta terapêutica.

O Quadro 3 resume os principais estudos e seus resultados com uso da TLTC para TCE.

Quadro 3 - Estudos na literatura com uso da TLTC para TCE

Referência (ano)	Sujeitos	Tipo de estudo	λ (nm)	Potência (W)	Densidade da potência (mW/cm ²)	Densidade de energia (J/cm ²)	Duração	Desfecho principal
Oron <i>et al.</i> (2007)	Camundongos	Experimental	808	0,2	10 e 20	1,2-2,4	2 min (sessão única)	Mudanças significativas no escore de gravidade neurológica de 5 a 28 dias após o TCE. O volume da lesão dos camundongos tratados com laser foi significativamente menor (1,4%) do que o do grupo não tratado (12,3%).
Naeser <i>et al.</i> (2011)	2 pacientes	Série de casos	9 diodos vermelhos de 633 nm e 52 diodos NIR 870 nm	0,5	150	13,3	17 min. semanalmente durante 8 semanas	Melhoria na função executiva (inibição) e memória, bem como redução no transtorno de estresse pós-traumático
Naeser <i>et al.</i> (2014)	11 pacientes	Série de casos	9 diodos vermelhos de 633 nm e 52 diodos NIR 870 nm	0,5	22,2	13	18 sessões de 30 min. (3x por semana durante 6 semanas)	Sono melhorado e menos transtorno pós-traumático
Bogdanova <i>et al.</i> (2014)	2 pacientes	Série de casos	-	0,5	22,2	13	18 sessões de 30 min. (3x por semana durante 6 semanas)	Melhoria da função executiva, memória verbal, eficiência do sono e depressão.
Henderson e Morries (2015)	1 paciente	Estudo de caso	810 e 980	10-15	-	-	20 sessões durante 2 meses	Diminuição da depressão, ansiedade, dor de cabeça e insônia, enquanto a cognição e a qualidade de vida melhoraram. A função neurológica pareceu melhorar nas mudanças no SPECT por análise quantitativa
Figueiro Longo <i>et al.</i> (2020)	68 pacientes	Ensaio Clínico Randomizado	810 nm	-	0,036	43,2	03 sessões de 20min	A terapia de luz alterou vários parâmetros do tensor de difusão de maneira estatisticamente significativa no estágio subagudo tardio.

4 MÉTODOS

4.1 Sujeitos

Trinta e dois pacientes entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos, com TCE grave foram selecionados para o estudo. Os estudos publicados anteriormente sobre a TLTC são relatos (Henderson e Morries, 2015) ou séries de casos (Naeser, 2011), tendo somente um ensaio clínico prévio (Figueiro Longo, 2020). Além disso, não há estudo que avaliou a TLTC para pacientes com TCE grave na fase aguda.

Pacientes menores de 18 anos e maiores de 60 foram excluídos devido às diferentes fisiopatologias conhecidas típicas dessas faixas etárias.

O diagnóstico de LAD é histopatológico. Pode ser clinicamente definido por coma com duração de 6 horas ou mais após o TCE, excluindo casos de edema ou lesões cerebrais isquêmicas (Gennarelli, 1993). O paciente será considerado acordado do coma quando obtiver 6 pontos na melhor resposta motora na ECG, não sendo incluído neste protocolo.

Considerando esses fatos, o tamanho da amostra foi calculado com base na diferença de proporção do resultado primário (favorável X desfavorável na escala de resultados de Glasgow dicotomizada: Morte, estado vegetativo, incapacidade grave inferior, incapacidade grave superior foram os desfechos desfavoráveis) usando o teste do qui-quadrado com a estimativa do tamanho do efeito (D de Cohen) de 0,5, alfa de 5% e poder

estatístico de 80%. O resultado foi de 32 pacientes, que foram divididos em dois grupos (16 pacientes cada). Participaram do estudo os pacientes que corresponderam aos seguintes critérios:

Quadro 4 - Os critérios de inclusão

Coma durando mais de 6 horas sem sedação (critério diagnóstico clínico de LAD).
Idade 18 a 60 anos.
Tomografia computadorizada sem lesões cirúrgicas focais (Marshall I e II) e sem sinais de hipertensão intracraniana.
Admissão hospitalar em menos de 8 horas de trauma.
Início das sessões até 72h do trauma.

Quadro 5 - Critérios de exclusão

História de abuso de drogas ou narcóticos.
Emergência de lesões cirúrgicas ou sinais de hipertensão intracraniana em TCs de acompanhamento.
Doppler transcraniano ou US da bainha do nervo óptico apresentando sinais de hipertensão intracraniana.
Distúrbios psiquiátricos.
Pontuação de gravidade da lesão ≥ 3 , de acordo com a Escala de Lesão Abreviada.
Pupilas fixas e dilatadas bilaterais.

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos por sorteio aleatorizado. Um dos grupos recebeu estimulação TLTC e um segundo grupo foi submetido ao mesmo protocolo de estimulação, exceto pelo fato de ser utilizado um capacete placebo, que simula o capacete efetivo, porém sem a emissão de estímulos de comprimento de onda de laser ou qualquer efeito modulatório cerebral.

Os pacientes foram selecionados no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

4.2 Procedimento

Os pacientes foram selecionados a partir de uma amostra de vítimas de TCE que foram admitidos na emergência da Neurocirurgia do HCFMUSP. Preenchendo os critérios de elegibilidade, os familiares dos pacientes receberam o convite para seus familiares participarem, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A) aceito pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) (ANEXO G) do HCFMUSP e foram inclusos na agenda do projeto, com datas pré-combinadas para a avaliação neuropsicológica e para as sessões de TLTC. As avaliações por neuropsicólogas foram realizadas em 3 meses após o início das sessões de estimulação. Foram 10 sessões de TLTC com duração de 30 minutos e realizadas diariamente.

Todos os pacientes estavam em ambiente de unidade de cuidados intensivos e seguiram protocolo de neurointensivismo, conforme as recomendações da *Brain Trauma Foundation* (Carney *et al.*, 2017). No HCFMUSP, a indicação do implante de cateter de monitoramento de pressão Intracraniana (PIC) segue as recomendações da literatura, em que $ECG \leq 8$ e:

- Tomografia computadorizada de crânio com Marshall ≥ 2 ou,
- Tomografia computadorizada de crânio normal e pelo menos dois dos três critérios a seguir:
 - PAS ≤ 90 mmHg.
 - Idade > 40 .
 - Postura patológica (descerebração ou decorticação).

A decisão pela inserção do cateter é tomada pelo neurocirurgião de plantão. Os pacientes nos quais o cateter não pôde ser inserido por qualquer motivo foram avaliados por estratégias não invasivas (ultrassonografia da bainha do nervo óptico ou Doppler transcraniano) para monitoramento da PIC, além da realização de TC de controle. No centro onde foi realizado este estudo, todos os pacientes com TCE são submetidos a tomografia computadorizada de crânio na admissão, dentro de 6 h após o trauma, no terceiro e no quinto dia após o trauma, ou antes desses momentos se apresentarem alguma deterioração neurológica (que é comumente definida como diminuição de dois ou mais pontos no componente motor da Escala de Coma de Glasgow). Quando os pacientes precisam ficar internados por mais de 5 dias, a decisão para as seguintes tomografias de crânio é individualizada. Todos os pacientes com TCE em coma são avaliados com eletroencefalograma prolongado para diagnóstico/exclusão de possíveis estados de mal não convulsivos na UTI.

O capacete emitia a luz LED ou luz vermelha (*sham*) a depender da diferença de potencial em o sistema era ligado na energia elétrica (havia 2 cabos fontes com voltagens diferentes que ligavam unicamente 01 sistema luz vermelha x TLTC). O capacete possui dimensões de 21 cm x 17 cm com área padronizada em 400 cm². A emissão do comprimento de onda é de 632nm. O dispositivo usado para estimulação possui 13 bobinas com conjuntos de 4 LEDs e potência óptica de saída de 830mW (irradiância). Quando usado para emissão de luz vermelha, a bobina única possui potência óptica de < 1mW.

As sessões tinham duração de 30 min (1800 segundos). A dosimetria (quantidade de energia) que entregue é calculada pelo produto da potência óptica pelo tempo dividido pela área do dispositivo (em segundos), totalizando $(830\text{mW} \times 1800\text{s}/400\text{cm}^2)$ $3,74 \text{ J/cm}^2$. A Figura 2 ilustra o capacete ligado.



Figura 2 - Capacete ligado a energia da rede elétrica. Não é possível diferenciar visualmente se o sistema estava ligado para TLTC ou *sham* [Fonte: Próprios autores]

4.3 Desenho do estudo

Estudo de intervenção, longitudinal, prospectivo, comparativo, duplamente encoberto, com distribuição da amostra aleatorizada com taxa de alocação de 1:1 em dois grupos, Grupo A (n = 16) pacientes que receberam estimulação através do capacete ativo e Grupo B (n = 16) pacientes que receberam estimulação *sham* (capacete inativo). O período do estudo foi de março de 2018 a junho de 2021.

A metodologia adotada neste estudo foi realizada em pacientes internados que cumpriram os critérios de elegibilidade que estão descritos no tópico anterior. Os pacientes foram submetidos a uma triagem na emergência pelo pesquisador principal e um auxiliar e, uma vez que preenchesse os critérios de elegibilidade, e o TCLE era assinado, foram randomizados e submetidos às sessões de estimulação. Houve também o agendamento avaliação com neuropsicólogos [com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Anexo A], sendo datas e horários definidos com o pesquisador, em (Figura 3):

- 3 meses após o trauma. O paciente foi submetido a avaliação com neuropsicólogos com questionário padronizado em uma sessão única de aproximadamente uma hora de duração. Parte das entrevistas foram realizadas por contato telefônico. Foram avaliados para a Escala de Resultados de Glasgow (ERG), índice de Katz, Escala de Lawton e Brody e questionário de integração comunitária. Todas são validadas para avaliação presencial e por entrevista telefônica.

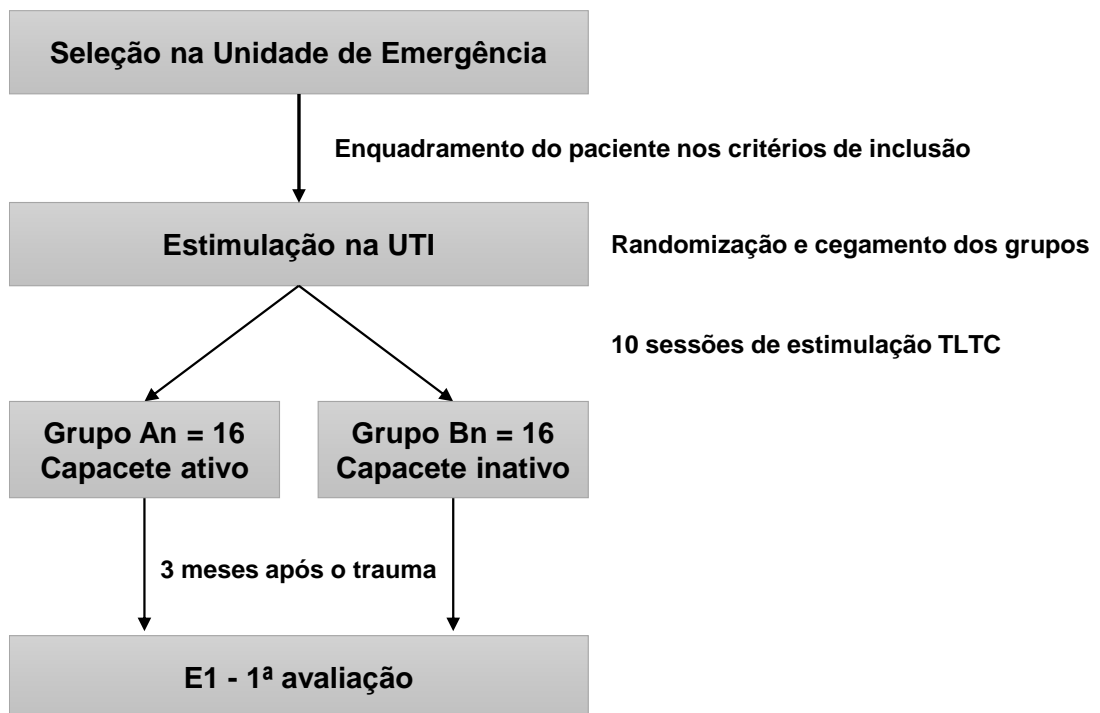


Figura 3 - Fluxograma do desenho do estudo

O fluxograma dispõe da organização da admissão, realização das sessões em ambiente intensivo até a avaliação com neuropsicólogos em 3 meses.

4.4 Aleatorização

A intervenção foi realizada em dois grupos:

- Grupo A: Protocolo de estimulação LED com capacete ativo.
- Grupo B: Protocolo similar de estimulação com capacete não ativo ou *sham*.

A administração do processo de aleatorização dos pacientes nos dois grupos foi realizada com o uso do sistema de informatizado disponível no site www.randomization.com. Os resultados gerados foram colocados em envelopes lacrados que só foram abertos quando o familiar assinou o termo de consentimento livre e esclarecido, incluindo o paciente no projeto. O limite entre o trauma e a admissão máxima no projeto era de 72 horas desde o acidente. A amostra aleatória em cada grupo foi sorteada, precedendo a realização de todos os procedimentos. Os envelopes ficaram a cargo do pesquisador principal que só abriu o envelope respectivo ao paciente após ele se adequar aos critérios de elegibilidade e seu familiar assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os participantes foram divididos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber protocolo com capacete ativo versus protocolo com capacete não ativo. Uma vez que o participante foi alocado, considerando que ambos os braços do estudo receberam protocolos similares, sem rotulação, apenas foi registrado a identificação do paciente, sem que o familiar tivesse conhecimento do capacete utilizado. Para avaliação em 3 meses, a neuropsicóloga também desconhecia de qual grupo cada paciente fazia parte. Todos os pacientes foram randomizados em alocação de grupo

e documentados. Para a persistência de ocultação de alocação, todas as avaliações foram realizadas utilizando uma base de dados contendo grupo com um rótulo “A” e “B”. Consequentemente, todas as análises foram feitas sem presunções possíveis quanto à forma de tratamento no modo de intenção de tratar.

4.5 Mascaramento dos grupos

Este estudo duplo-cego foi planejado para reduzir o viés no acompanhamento avaliações sobre alterações cognitivas e de humor. A fim de manter mascaramento no estudo, o capacete foi o mesmo com dois sistemas de iluminação montados. Ambos com a mesma cor vermelha, porém só um deles com estimulação. A diferença de potencial (voltagem) a qual o capacete está ligado determinou qual sistema de luz foi ligado (estimulação x *sham*). A Figura 4 mostra o capacete durante uma sessão em um dos pacientes da amostra.



Figura 4 - Paciente durante sessão TLTC – pelo aspecto visual não é possível diferenciar grupo ativo x *sham* [Fonte: Próprios autores]

Como a luz vermelha é emitida tanto no grupo intervenção quanto no placebo, familiar não sabe o grupo que faz parte.

Os pacientes e seus familiares estiveram cegos para a intervenção até a conclusão do estudo, assim como os neuropsicólogos. Houve um comitê de médicos não relacionados a avaliação e análise de resultados que poderá quebrar o mascaramento do estudo somente se houver necessidade de tratar alguma condição clínica, em caso de emergências, efeitos adversos ou se o paciente decidir abandonar o estudo e exigir a informação em que grupo foi alocado.

4.6 Recrutamento de pacientes e aderência ao estudo

O processo de recrutamento foi realizado por meio de divulgação junto aos membros da Divisão de Neurocirurgia do Pronto Socorro do HCFMUSP e residentes de Neurocirurgia do primeiro ao quarto ano (aqueles que rodam em estágio no Pronto-Socorro), sendo após identificados os pacientes que entraram nos critérios de elegibilidade, avisados aos médicos pesquisadores treinados para uso do capacete com subsequente abordagem dos familiares e início das sessões, após assinatura do TCLE pelos familiares. Os médicos deste grupo receberam uma breve explicação sobre o propósito do projeto, o método e os critérios de elegibilidade.

Todos os pacientes que entraram no período de triagem para o estudo receberam um número único de identificação do paciente antes de qualquer procedimento do estudo ser realizado. Este número foi utilizado para identificar o paciente ao longo do estudo e manter familiares e neuropsicólogos cegos. Todos os pacientes recrutados, elegíveis que preencheram os critérios de elegibilidade foram randomizados antes do início das sessões e após a assinatura do TCLE.

Ao longo dos estudos, o acompanhamento clínico regular com documentação e aplicação de escalas e eventual contato telefônico foram usados para manter aderência do paciente. A aderência ao tratamento padrão, aos quais todos os pacientes nos dois grupos foram submetidos e ao acompanhamento exigido para participação no estudo foi medido por meio de questionamento em cada avaliação quanto ao comparecimento às sessões de estimulação. Para aumentar a aderência e motivação foi tentado

telefonar frequentemente, sendo inclusive, optado por realizar algumas das avaliações dessa maneira, em virtude da pandemia pelo coronavírus que limitou a presença dos pacientes do período de março de 2020 a janeiro de 2022 a comparecerem presencialmente ao hospital no retorno ambulatorial.

4.7 Protocolo de estimulações

Os participantes foram submetidos a TCLT no comprimento de onda de 627 nm, com potência de 0,2 W LED, densidade de potência de 70 mW/cm², densidade de energia de 10 J/cm², tamanho do ponto de 13 mm e 40 J/cm² por tratamento. Esses parâmetros foram escolhidos com base no comprimento de onda de penetração ideal dentro dos tecidos biológicos (faixa de comprimento de onda de 600 nm - 1000 nm). Em comprimentos de onda menores, a absorção ocorre predominantemente por cromóforos, como melanina e hemoglobina.

Para evitar queimaduras na pele, a densidade de potência de 70 mW/cm² foi considerada segura. O comprimento de onda (aproximadamente 627 nm) é caracterizado por uma densidade de energia relativamente baixa (40 J/cm²) para usos terapêuticos. A aplicação da irradiação do LED será em quatro pontos nas regiões frontal e parietal por 30 s em cada ponto (120s no total/sessão durante 30min) por 10 sessões que ocorrerão diariamente.

Durante as sessões de TCLT, os pacientes permaneceram sentados ou deitados na cama com apoio para a cabeça e com os olhos protegidos. Dois médicos qualificados e previamente treinados realizaram todas as sessões de TCLT ao longo dos 10 dias de todos os pacientes.

4.8 Tolerabilidade e segurança

Todos os pacientes foram avaliados após cada sessão. Caso qualquer efeito colateral fosse observado, assistência médica seria fornecida para o paciente e exames adicionais seriam realizados conforme necessário. Este fato era anotado e discutido para evitar ocorrências futuras. Dependendo do caso, até seria considerada a exclusão do paciente.

Estudos com uso de fotobiomodulação (FBM) para pacientes com TCE grave na fase aguda do trauma ainda não foram publicados. Diante desse fato, alguns cuidados de segurança foram tomados. Um possível efeito de aumento da PIC devido ao FBM foi hipotetizado e feita devida vigilância, já que alguns estudos em estágio crônico (Salgado *et al.*, 2015) notaram um aumento do fluxo sanguíneo após cada sessão. O possível aumento da PIC devido a isso foi avaliado pelo aumento do valor da PIC no monitor de pacientes com cateter implantado ou pela avaliação do valor da bainha do nervo óptico (método indireto utilizado, quando a inserção do cateter não puder ser realizada por qualquer motivo ou não havia indicação formal de se implantar). Devido ao efeito de melhora em pacientes com TCE crônico, os autores não acreditam que essa intervenção possa ser prejudicial. O monitoramento de PIC (tanto de forma invasiva como não invasiva) adicionou segurança a este estudo nesse aspecto.

Outra preocupação seria um possível efeito deletério produzido pelo calor gerado pelo capacete em pacientes com TCE em estágio agudo. Alguns estudos mostraram um aumento insignificante da temperatura cortical (Marklund, 2017). O dispositivo utilizado no presente estudo já foi

considerado seguro a esse respeito; além disso, o protocolo incluiu o monitoramento da pele da cabeça e da temperatura global do paciente durante as sessões. Caso houvesse elevação prejudicial da temperatura da pele na área de estimulação, a sessão seria interrompida e o paciente reavaliado posteriormente em uma hora. Se este efeito fosse percebido na sessão seguinte, a exclusão do paciente seria considerada por segurança.

A fototerapia de baixa intensidade (fotobiomodulação), princípio terapêutico deste protocolo, está registrada no *Food and Drug Administration* (FDA, 2011), e os efeitos adversos descritos são lesões oculares e choque elétrico. Por segurança, os olhos foram avaliados quanto a vermelhidão ou irritação após cada sessão, e um óculos de proteção era usado. O choque elétrico, apesar de descrito, tinha baixa probabilidade de ocorrer pela baixa diferença de potencial (voltagem de 1-5v) do sistema. De toda forma, o cuidado com o manuseio da rede elétrica foi adotado pela equipe de médicos que atuaram nas sessões.

4.9 Instrumentos

4.9.1 Escalas e questionários

- a) Questionário estruturado (Anexo B).
- b) Escala de resultados de Glasgow (estendida).

É uma expansão (Pettigrew *et al.*, 1998) com o objetivo de complementar a limitação da escala de resultados de Glasgow original (Jennett e Bond, 1975). Apesar de serem mais práticos, os cinco grupos originais (morte, estado vegetativo, incapacidade grave, incapacidade moderada, boa recuperação) da escala original são amplos e, portanto, insensíveis a mudanças sutis no estado funcional. A escala de resultados de Glasgow possui 8 pontos, desenvolvido apenas em 1981, fornece diferentes critérios para subdividir as três categorias superiores da escala: morte, estado vegetativo, incapacidade grave inferior, incapacidade grave superior, incapacidade moderada inferior, incapacidade moderada superior, boa recuperação inferior, boa recuperação superior. A avaliação da escala nos pacientes foi realizada com questionário estruturado (Anexo C).

- c) Índice Lawton-Brody

Em 1969, Lawton e Brody desenvolveram uma escala com objetivo de mensurar a incapacidade para planejamento de intervenções. A avaliação envolve o nível de independência na realização de atividades instrumentais e compreende sete tarefas: 1) uso do telefone 2) fazer compras, 3) preparação da alimentação, 4) cuidados domésticos, 5) uso de transportes, 6) tomar medicação e 7) gerir o dinheiro (Sequeira, 2007; Araújo *et al.*, 2008).

A Escala varia de 7 a 21 e apresenta graus cujas extremidades são total independência e total dependência. Houve a separação em grupos: 7- dependência grave ou total; 8-20 – dependência parcial; 21 - independente. (Azeredo e Matos, 2003).

Tem sua versão validade para o português brasileiro publicada em 2008 (dos Santos e Virtuoso Jr., 2008) (Anexo D).

d) Índice de Katz

É uma escala que buscar avaliar o funcionamento físico de doentes com doença crônica (Katz *et al.*, 1963). Ao longo do desenvolvimento do índice, notou-se que paciente com doença crônica ganhavam desempenho funcional em 6 atividades básicas: 1) Tomar banho, 2) Vestir-se, 3) uso do tolete, 4) locomover-se, 5) controle esfinteriano e 6) alimentar-se. Essa sequência é semelhante ao das crianças no processo de desenvolvimento neuropsicomotor.

Na versão original publicado por Katz, o formulário de avaliação possuía três categorias de classificação: independente, parcialmente dependente ou totalmente dependente. Com as adaptações há 6 graus (Lino *et al.*, 2008): 0: independente em todas as seis funções; 1: independente em cinco funções e dependente em uma função; 2: independente em quatro funções e dependente em duas; 3: independente em três funções e dependente em três; 4: independente em duas funções e dependente em quatro; 5: independente em uma função e dependente em cinco funções; 6: dependente em todas as seis funções (Anexo E).

e) Questionário de Integração Comunitária (QIC)

O instrumento foi desenvolvido com intuito de avaliar integração na comunidade para vítimas de TCE (Willeret *et al.*, 1994). O desejo de buscar entender melhor aspectos relativos à integração social de populações com vários tipos de deficiência têm aumentado. Além disso, há a necessidade de instrumentos apropriados de avaliação desse aspecto. O QIC é considerado a mais estudada e validada escala para avaliar integração no âmbito do TCE, incluindo tanto a percepção do sujeito em questão quanto indicadores objetivos que podem representar distintos resultados do processo da reabilitação. Esse instrumento foi validado para português em 2015 (Fraga-Maia *et al.*, 2015) (Anexo F).

4.10 Variáveis

4.10.1 Primária

- a) Melhora no resultado funcional medido pela ERG após 3 meses da primeira estimulação (Jennett *et al.*, 1981).

Optou-se por uma abordagem baseada na dicotomização da ERG (resposta favorável x desfavorável). Para análise dos desfechos em 03 meses, foi pré-especificado “morte”, “estado vegetativo persistente” e “incapacidade grave” na ERG como desfechos desfavoráveis. Analisar a ERG em uma medida de resultado binária reflete o sucesso ou o fracasso mais claramente, o que simplifica a questão de atribuir uma pontuação a um paciente com deficiência cognitiva demais para ser testado. Além disso, descrever o estudo desta forma facilita a interpretação do significado clínico

(Bagiella *et al.*, 2010). Muitos estudos em TCE (Edwards *et al.*, 2005; Bagiella *et al.*, 2010; Vieira *et al.*, 2016) analisam e preferem interpretar esta escala em sua forma dicotomizada.

4.10.2 Secundárias

- a) Melhora da funcionalidade e independência para atividades de vida diária do paciente vítima de TCE pelas escalas de Lawton & Brody e escala de Katz.
- b) Melhora do desempenho em comunidade dos pacientes vítimas de TCE 3 meses após o trauma pelo questionário de integração comunitária.
- c) Relação da idade e escolaridade com os desfechos dos pacientes nas escalas de resultados de Glasgow, Lawton & Brody e Katz.

4.11 Dados Complementares

Os dados complementares serão avaliados de todos os pacientes:

- a) Características sociodemográficas: idade (anos), gênero (masculino/feminino), lateralidade (direita/esquerda/ambidestro), nível de escolaridade (nenhum, pré-escola, ensino fundamental, ensino médio, ensino médio, ensino superior ou superior), situação profissional.
- b) Características relacionadas ao trauma: mecanismo de lesão, tipo de acidente.

- c) Características na admissão: sedação (não/sim), anormalidades pupilares (ambas as pupilas reativas, uma reativa e nenhuma reativa à luz), Escala de Coma de Glasgow.
- d) Características durante a internação: dias na UTI, dias de internação, infecção durante a internação (não/sim, local da infecção, dias de tratamento), Escala de Coma de Glasgow na cena do trauma, na admissão, na alta da UTI (ou óbito), em alta hospitalar (ou morte).

Os mecanismos de lesão que foram considerados são os seguintes: golpe na cabeça (impacto direto), forças de aceleração-desaceleração (em que nenhum impacto direto é necessário) e forças concussivas (ondas de choque de explosões).

Os tipos de acidentes foram: colisões de veículos motorizados, colisões de motocicletas, atropelamentos de automóveis, quedas, explosões.

4.12 Aspectos éticos, riscos e benefícios

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPESQ-HCFMUSP) e foi aprovado pelo número de parecer CAAE: 59930416.2.0000.0068 (Anexo G).

É importante ressaltar que o sigilo está sendo mantido. Esta pesquisa terá como benefício direto o esclarecimento sobre uma área da neurotraumatologia que ainda é uma lacuna na literatura médica: Intervenções que auxiliam na reabilitação cognitiva das vítimas de TCE

grave. Não há riscos sabidos, envolvendo a aplicação da TLTC descritos na literatura, o estudo atual seguiu os mesmos protocolos de segurança dos previamente realizados.

Também não há risco envolvendo a avaliação neuropsicológica, o desconforto eventual poderia ser relacionado ao desgaste natural que se tem na execução de uma atividade prolongada - durante a avaliação. Quando ocorreu, esse fato foi resolvido com um intervalo em alguns casos. Por outro lado, os benefícios podem ser a identificação de encaminhamento do paciente para acompanhamento conforme demanda (psicoterapia, reabilitação, terapia ocupacional, fonoaudiologia etc.), além de, ao final do processo, poder contar com o laudo neuropsicológico da avaliação em seu prontuário como respaldo para os profissionais envolvidos em seu acompanhamento.

Todos os pacientes (ou pelo menos seus familiares, quando os pacientes não estiverem conscientes) e voluntários tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento deram seu consentimento por escrito (termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE) (Anexo A).

Caso o participante/familiar desistisse da pesquisa, este poderia solicitar sua exclusão a qualquer momento, sem que isso acarrete prejuízos aos atendimentos que esse paciente possa ter na instituição. Esse estudo apresenta risco mínimo ao paciente e seu acompanhante.

O estudo foi conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética da instituição e baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989).

4.13 Registro do Estudo e Diretrizes

Esse estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), divisão organizacional do governo americano para controle e registro do ensaio clínico randomizados, referência para muitos países que não têm órgão próprio para tal. O número de registro do presente estudo é NCT 03281759 (Anexo H).

O presente ensaio está de acordo com as diretrizes *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) e *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT), conforme Quadro 6.

Quadro 6 - Modelo de conteúdo para o cronograma de inscrição, intervenções e avaliações do estudo

Tempo	Período do Estudo						
	Recrutamento	Alocação		pós-alocação			Término
	-t ₁	0	72h	Alta UTI	Alta hospital	3 m	t _x
RECRUTAMENTO	X						
Tela de elegibilidade	X						
Termo de esclarecimento	X						
ALOCAÇÃO		X					
Período sem sedação			X				
INTERVENÇÕES				X			
Terapia Led transcraniana				X			
<i>Sham</i>				X			
AVALIAÇÕES						X	
dados complementares (idade, gênero, dominância, escolaridade, profissão, mecanismo de trauma, tipo de acidente, sedação, anormalidades pupilares)			X				
Escala de coma de Glasgow			X	X	X		X
dias de UTI				X	X		X
dias de internação					X		X
Presença de infecção				X	X		X
Local de infecção				X	X		X
Dias de tratamento da infecção				X	X		X
Escala de resultados de Glasgow 3 meses						X	X

4.14 Análise Estatística

A variável de desfecho primário será analisada com qui-quadrado para comparação da ERG dicotomizada (favorável x desfavorável) entre intervenção e simulação. Os resultados das escalas Lawton & Brody, Katz e do questionário de integração social serão comparados com os resultados do grupo *sham* com o teste U de Mann-Whitney.

A mediana e o intervalo interquartil serão calculados para idade, dias na unidade de terapia intensiva, dias de internação e dias de tratamento da infecção. Sexo, lateralidade, grau de escolaridade, mecanismo de lesão, tipo de acidente, sedação, pupilas e presença de disautonomia, presença de infecção e local de infecção serão apresentados como frequência absoluta, proporção e intervalo de confiança. A pontuação da Escala de Coma de Glasgow será dividida em quatro categorias (3-5, 6-8, 9-12, 13-15) e será expressa como frequência absoluta, proporção e intervalo de confiança em quatro momentos (cena, admissão, alta da UTI e alta hospitalar). A relação de idade foi feita com correlação de Spearman para as escalas e com regressão linear simples para cada escala especificamente. A escolaridade foi relacionada com as escalas de funcionalidade por meio da correlação de Kendall.

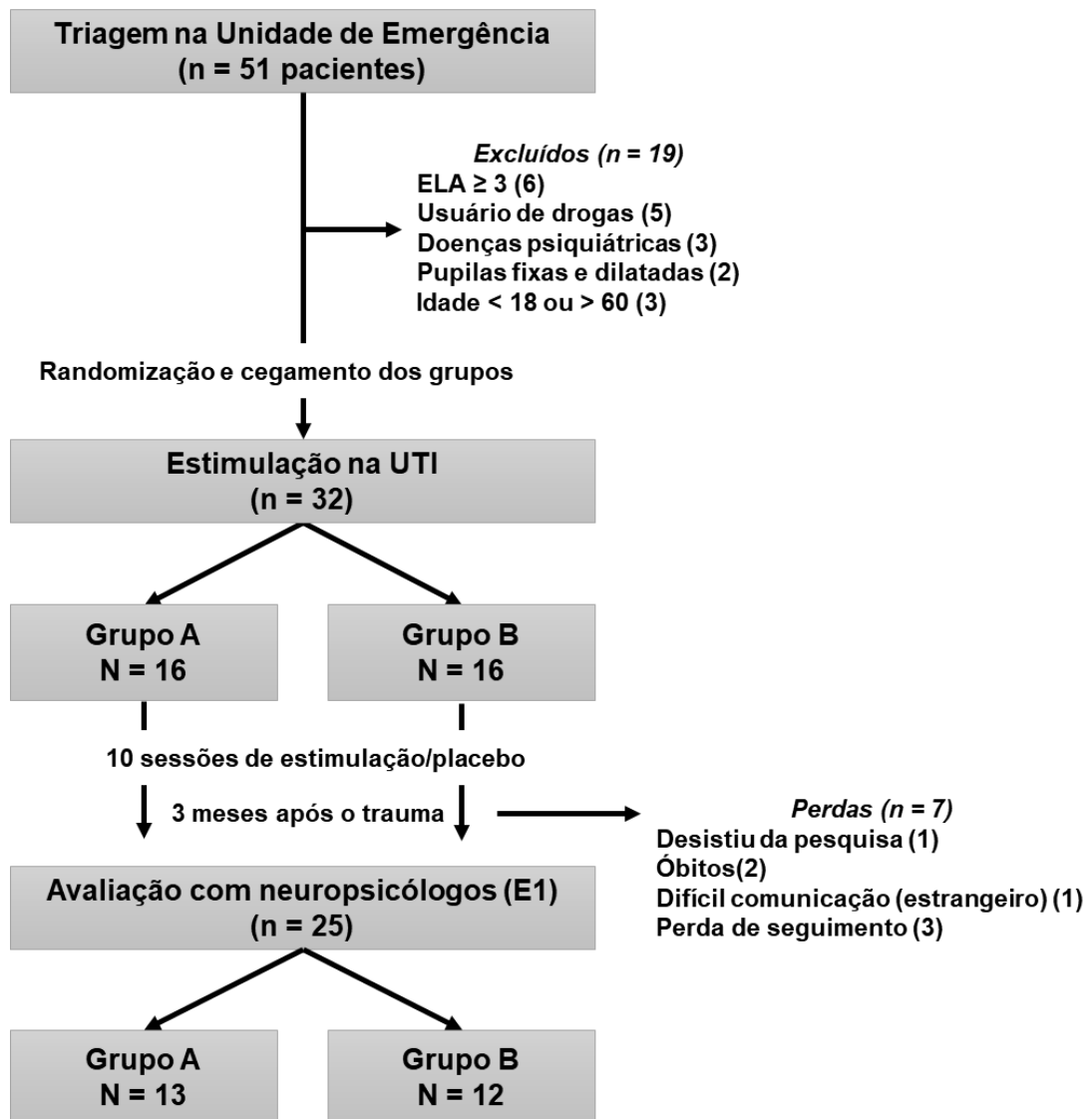
O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na diferença de proporção do resultado primário (favorável x desfavorável na escala de resultados de Glasgow dicotomizada) usando o teste do qui-quadrado com a estimativa do tamanho do efeito (D de Cohen) de 0,5, alfa de 5% e poder estatístico de 80%. O resultado foi de 32 pacientes, que foram divididos em dois grupos (16 pacientes cada).

Para a análise dos dados será utilizado o software Statistical Package for the Social Sciences versão 23.0 para Windows (Prentice Hall, Chicago, IL, EUA). Um nível de significância de $p < 0,05$ será considerado para a análise dos dados.

5 RESULTADOS

5.1 Dados clínicos e demográficos

Foram recrutados 51 pacientes, dos quais 32 foram incluídos no presente estudo por atenderem os critérios de elegibilidade (Figura 5). Desses pacientes, 16 pertencentes ao grupo A e 16 ao grupo B. Chama atenção a predominância de pacientes do sexo masculino (27 pacientes - 87,8% IC95% 71,8-96,0). A idade apresentou mediana de 31 anos (IIQ 24-40,5). Todos os pacientes do estudo eram destros. Em relação aos mecanismos de trauma, 30 pacientes tiveram lesões por trauma direto (90,9% IC95% 75,6-98,0), e 20 pacientes tiveram lesões por mecanismos de aceleração-desaceleração (68,9% IC95% 49,1-84,7) e 2 sofreram com mecanismo de golpe/contragolpe (6,9% IC95% 8,5-22,7).



Abreviações: ELA (escala de lesão abreviada); UTI - Unidade de Terapia Intensiva; E1 – avaliação neuropsicológica em 3 meses.

Figura 5 - Fluxograma dos pacientes

A mediana da escala de coma de Glasgow na cena foi de 7 (Intervalo Interquartil 6-13). Já a mediana do escore da ECG na admissão foi de 6 (IIQ 3-6). Os tipos de acidente variaram bastante. A queda de altura ocorreu em 6 pacientes (2,06% IC95% 0,5-3,5) e os acidentes de moto em 10 (3,44% IC95% 1,7-5,1). Juntas corresponderam a mais de metade de amostra, sendo as causas mais frequentes. Somente cinco pacientes não

receberam nenhum tipo de sedação durante a cena/admissão (Tabela 1). Os dados sobre a escolaridade dos indivíduos estão resumidos no Gráfico 1. Em relação aos achados tomográficos das imagens da admissão, a hemorragia subaracnoide traumática foi a lesão mais frequentemente encontrada (14 pacientes: 48,2% IC95% 29,4-67,4%), seguida das lesões que sugerem lesão axonal difusa (*gliding*, lesões petequiais no corpo caloso e tronco) em 7 pacientes (24,1% IC95% 10,3-43,5%) (Gráfico 2).

Tabela 1 - Características sociodemográficas de acordo com grupo de intervenção

	Ativo	Sham	P
Número	13	12	
Idade (média e Desvio padrão)	35,83 ± 11,83	34,27 ± 12,78	0,393245*
Mecanismo do trauma (n)			
Trauma direto	15	13	0,720062#
Forças de aceleração-desaceleração	9	11	
Golpe-contragolpe	2	1	
Tipo de Acidente (n)			
Atropelamento	5	3	0,71924#
Queda de Altura	2	4	
Acidente de Moto	5	4	
Acidente de Carro	3	2	
Escala de coma de Glasgow (cena) (mediana e quartis)	8 (6-11)	6 (5-13)	0,52218+
Escala de coma de Glasgow (admissão) (mediana e quartis)	6 (5,25-6)	6 (3-6)	0,63122+
Escala de coma de Glasgow (Alta da UTI) (mediana e quartis)	13 (12-15)	13 (11-14)	0,71138+
Escala de coma de Glasgow (Alta hospitalar) (mediana e quartis)	14 (13-15)	14 (14-15)	0,5485+

UTI: Unidade de Terapia Intensiva. Teste estatístico utilizado: * t de student; #Razão de verossimilhança; + U de Mann Whitney.

Gráfico 1 - Escolaridade de acordo com o grupo de intervenção

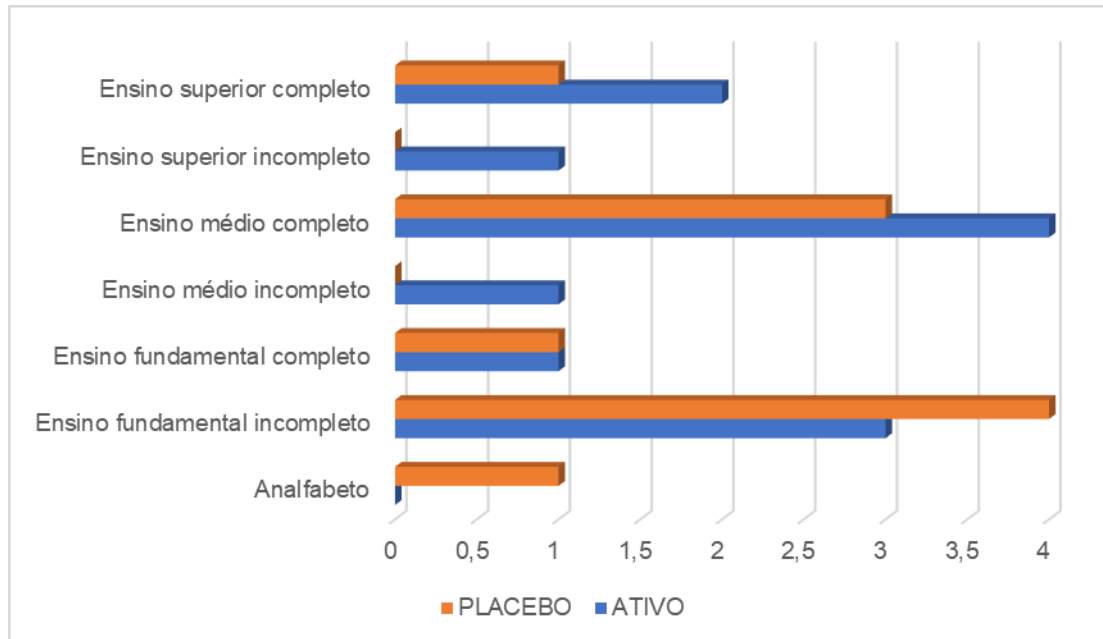
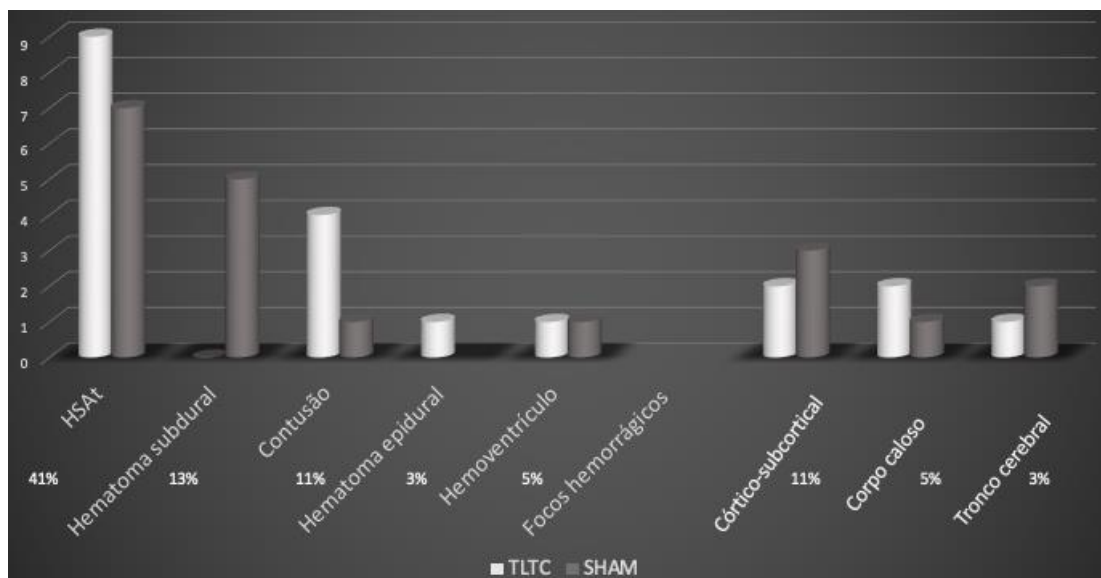


Gráfico 2 - Frequência das lesões tomográficas



5.2 Avaliação com Neuropsicólogos

A avaliação da variável primária foi realizada pela dicotomização da escala de Resultados de Glasgow em favorável x desfavorável, comparando os grupos ativo x *sham* com uso do teste de qui-quadrado. Não houve diferença estatística da comparação dos dois grupos ($p = 0,6862$).

Optando uma abordagem estatística diferente, e seguindo o caráter ordinal da escala de resultados de Glasgow foi feito o cálculo da comparação entre os grupos com teste de U de Mann Whitney que também não mostrou diferenças estatisticamente significante entre os grupos ($p = 0,52218$).

A análise da escala de Lawton & Brody foi feita partindo do princípio do caráter ordinal da escala. Buscando encontrar diferença na funcionalidade dos indivíduos vítimas de TCE submetidos A TLTC. A comparação entre os grupos (ativo x *sham*) não mostrou diferença estatisticamente significante ($p = 0,2984$). Quando realizada a avaliação para escala de Katz também não se encontrou diferença estatística. A Tabela 2 mostra os valores discriminados.

Tabela 2 - Resultados da avaliação neuropsicológica: Escala de resultados de Glasgow, Lawton e Brody e Katz em 3 meses.

Escala	Ativo	Sham	P
	(mediana Q1-Q3)		
Escala de Resultados de Glasgow	6 (5-7)	4,5 (5,25-7,75)	0,6862 [#] 0,52218 ⁺
Escala de Lawton & Brody	2 (1,75-2)	2 (2-3)	0,52218
Escala de Katz	0 (0-3)	1 (0-4,25)	0,2984

Teste estatístico utilizado: [#]Qui-quadrado; ⁺ U de Mann Whitney.

Em relação ao Questionário de integração comunitária, avaliando

separadamente os itens de julgamento e comparando os grupos intervenção e *Sham* foi encontrada diferença estatística no domínio “integração do lar”. A Tabela 3 resume os dados.

Tabela 3 - Análise dos dados do Questionário de Integração Comunitária separado por domínios.

Questionário de integração Comunitária (Domínio)	Ativo	Sham	P
	(média e DP)		
Integração do lar	6,17±5,65	2,30±1,41	0,000231
Integração no ambiente social	2,84±0,7	2,17±0,7	0,066648
Integração nas Atividades Produtivas	1,69±2,12	2,25±1,13	0,159486

Teste estatístico utilizado: t de student.

A análise da influência da idade na determinação de escore da escala de resultados de Glasgow também não mostrou significância estatística. Quando analisada para as demais escalas de funcionalidade e integração comunitária os resultados também não mostraram relevância estatística. A exceção foi o domínio de integração do lar do CIQ que se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,048$). As Tabelas 4 e 5 e os Gráficos de 3 a 8 mostram os resultados.

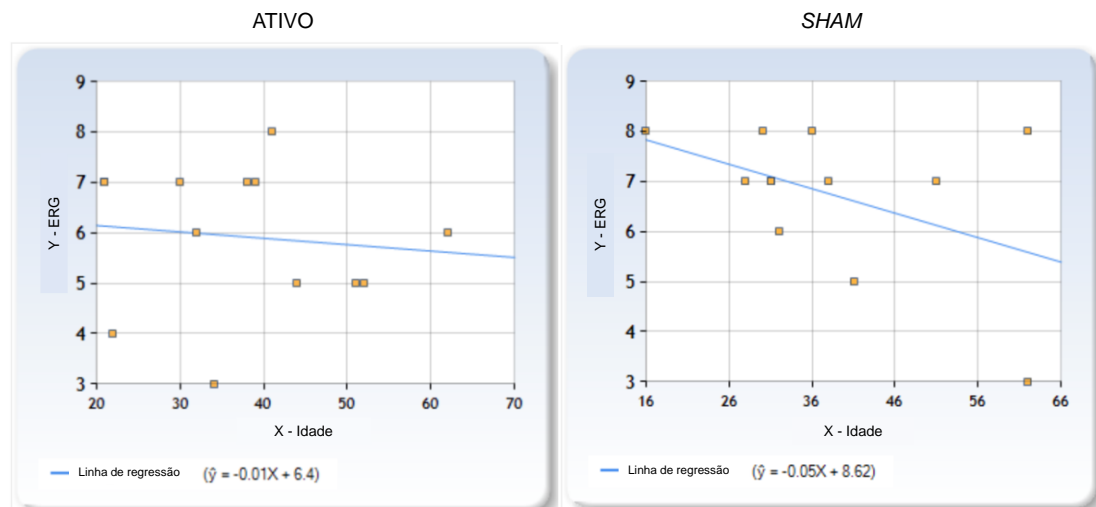
Tabela 4 - Relação da idade no desfecho dos pacientes nas escalas de avaliação da cognição e funcionalidade 3 meses após o TCE

Escala		Idade (Média)	Média	R	P
Resultados de Glasgow	Ativo	37,4615	5,9231	0,112	0,716
	Sham	38,1667	6,75	0,457	0,135
Lawton & Brody	Ativo		1.8462	0,171	0,577
	Sham		2.25	0,456	0,127
Katz	Ativo		1.6923	0,256	0,398
	Sham		2.1667	0,211	0,511

Teste estatístico utilizado: Correlação de spearman

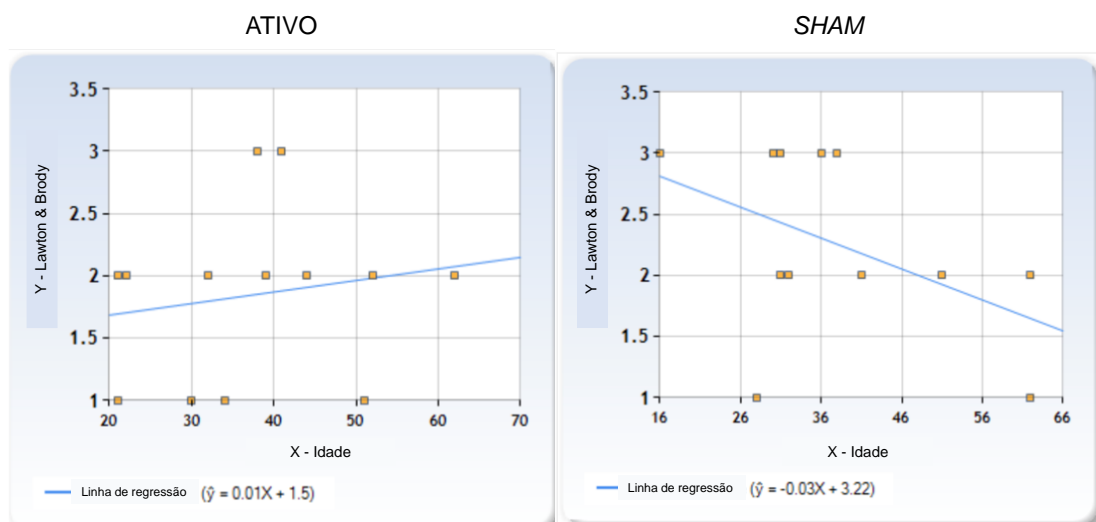
Gráfico 3 - Regressão linear simples da idade x escore na escala de

resultados de Glasgow no grupo ativo x sham



Como é possível notar não há relação entre os valores da idade com os da escala de resultados de Glasgow no grupo capacete ativo nem *sham*.

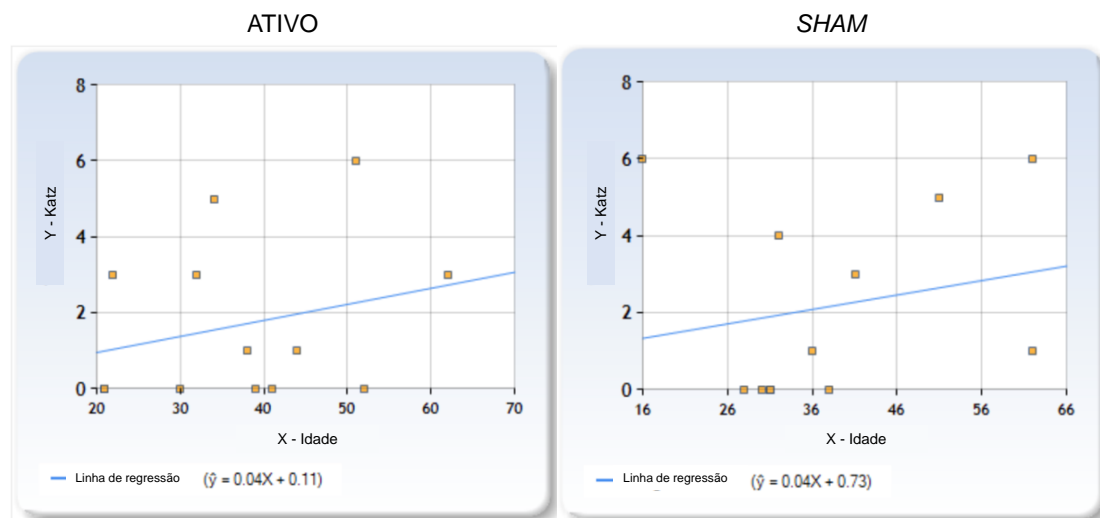
Gráfico 4 - Regressão linear simples da idade x escore na escala de Lawton & Brody no grupo ativo x sham



Como é possível notar não há relação entre os valores da idade com os da escala de Lawton & Brody no grupo capacete ativo nem *sham*.

Gráfico 5 - Regressão linear simples da idade x escore na escala de

Katz no grupo ativo x sham



Como é possível notar não há relação entre os valores da idade com os da escala de katz no grupo capacete ativo x sham.

Tabela 5 - Relação da idade no desfecho no CIQ

Domínio		Média	R	P
Integração do Lar	Ativo	6.1667	0,580	0,048*
	Sham	2,3077	0,424	0,149
Integração no ambiente Social	Ativo	2.8462	0,359	0,229
	Sham	2,1667	0,219	0,494
Integração nas Atividades Produtivas	Ativo	1.6923	0,0248	0,936
	Sham	2,25	0,297	0,349

Teste estatístico utilizado: correlação de spearman

6 DISCUSSÃO

6.1 Principais resultados: efeito na melhora funcional do TLTC

O presente ensaio clínico teve como meta avaliar a segurança de um protocolo de TLTC em pacientes vítimas de TCE na fase aguda. Foi um estudo de intervenção, randomizado e duplo cego realizado com 32 pacientes que se submeteram às sessões de TLTC/sham com o retorno em 3 meses de 25 pacientes (13 no grupo TLTC e 12 *sham*). Tratou-se de uma abordagem inédita na literatura médica. Alguns trabalhos utilizaram TLTC para pacientes com TCE, porém em fase crônica (Quadro 3). Há também estudos que tratam o TCE na fase aguda, porém esse foram realizados com modelos experimentais (Oron *et al.*, 2007; Wu *et al.*, 2010). Um protocolo similar realizado em pacientes vítimas de TCE moderado (Figueiro Longo *et al.*, 2020) demonstrou segurança da terapia na fase aguda. O fato de o estudo atual abordar pacientes vítimas de TCE grave na fase aguda mantém sua unicidade.

Para uma adequada seleção da amostra, os critérios de elegibilidade foram definidos, reduzindo possíveis fatores de confundimento para LAD. Em se tratando de coma por LAD, foi definido como pacientes vítimas de TCE com escore de ECG ≤ 8 sem despertar após 24h da suspensão das medicações sedativas. Foram excluídos pacientes com mais de 60 anos, porque é sabido que esses pacientes evoluem significativamente pior após o TCE (The Brain Trauma Foundation, 2000). Seis meses após traumatismo cranioencefálico

grave, 92% estavam mortos, em estados vegetativos ou gravemente incapacitados. Quatro estudos de classe I demonstraram uma mortalidade de > 75% em pacientes com lesão cerebral grave com mais de 60 anos. O limite crítico de idade para piorar o prognóstico parece estar acima de 60 em uma revisão dos estudos de classes I e II (The Brain Trauma Foundation, 2000).

Outra questão relevante ao especificar os critérios de elegibilidade foi descartar as lesões cerebrais que pudessem se confundir como causa de coma. A lesão cerebral focal pode produzir efeitos de massa de contusão hemorrágica ou hematoma, que pode induzir herniação e compressão do tronco cerebral, e o resultado pode ser coma, que geralmente não é imediato, mas se desenvolve de forma secundária. Em casos de Marshall I e II, a LAD pode ser a única fonte de coma pós-traumático (ausência de lesões com efeito expansivo) (Smith *et al.*, 2003). Os pacientes com escore na ECG ≤ 8 durando mais de 24h, sem sedação, com TC normal (mesmo que na ausência de ressonância magnética) foram diagnosticados como tendo LAD, se nenhuma houvesse outra razão justificar o coma (Tomei *et al.*, 1991; Gennarelli, 1993; Smith *et al.*, 2003).

O efeito deletério do TCE grave com suas lesões associadas é importante causa de incapacidade dos doentes tanto no aspecto motor, quanto funcional. Sintomas pós-TCE podem estar presentes por toda a vida do indivíduo. As terapias de reabilitação motora e fonoaudiológicas têm evoluído e trazido resultados consideráveis em se tratando de melhora dos pacientes. A reabilitação cognitiva dos pacientes pós-TCE é uma área em franca expansão e começa com uma avaliação neuropsicológica adequada

dos pacientes, seguindo com a reabilitação em si (Stuss *et al.*, 2008). Uma linha que cresce é o das terapias não invasivas que buscam ser um adjuvante nesse ganho funcional do paciente (dos Santos e Paiva, 2016). Dentro dessa linha, a TLTC iniciou seus estudos em seres humanos com resultados interessantes para séries de casos com vítimas de TCE na fase crônica.

Considerando a variável primária do estudo não se observou uma melhora dos escores da escala de resultados de Glasgow no grupo em que foi feito o uso do capacete ativo, quando comparado com o *sham*. E algumas razões podem justificar o presente resultado:

1) Tratou-se de uma amostra pequena de pacientes.

Foi feito um cálculo amostral previamente ao estudo, considerando, inclusive as perdas de seguimento e óbitos, porém a ideia inicial é testar a segurança da abordagem com a TLTC na fase aguda.

2) As avaliações dos pacientes foram prejudicadas em virtude da pandemia pelo Coronavírus 2.

Previamente ao estudo, foi estabelecido junto aos neuropsicólogos um questionário padronizado com o intuito de avaliar objetivamente os pacientes com 3 meses. O questionário incluía as escalas de resultados de Glasgow, Lawton & Brody, Katz e o questionário de integração comunitária. Todos esses questionários têm modelo de aplicação padronizado. A escala de resultados de Glasgow extendida (Wilson *et al.*, 2021), escala de Lawton & Brody (Dauphinot *et al.*, 2020), escala de Katz (Ciesla *et al.*, 1993) e questionário de integração comunitária (Dijkers, 2011) têm trabalhos na literatura de aplicabilidade a distância. A pandemia prejudicou o acesso ao hospital de pacientes

ambulatoriais, e para que o seguimento fosse mantido no tempo planejado, optou-se por entrevistas telefônicas a partir do 11º paciente.

3) Sensibilidade da Escala de resultados de Glasgow Estendida.

O objetivo de utilizar a escala de resultados de Glasgow estendida foi ampliar a sensibilidade da avaliação dos pacientes vítimas de TCE grave. Considerava-se que muitos desses pacientes estariam comprometidos a ponto de não conseguirem ser adequadamente avaliados aos 3 meses após o trauma. Entretanto, o que se observou foi que muitos pacientes mesmo vítimas de TCE graves com longos períodos de internação tiveram alta com ECG 14 e 15. Apesar de ser a escala mais utilizada para avaliar funcionalidade, diferenças sutis podem não ser avaliadas em pacientes que com ECG 14 ou 15, sendo mais apropriado para diferenciá-los, escalas de avaliação cognitiva e outros testes neuropsicológicos.

4) Apesar da amostra de pacientes com TCE selecionada ter por objetivo avaliar TCE grave, usar a escala de Marshall como critério de elegibilidade que avalia primordialmente mortalidade e não funcionalidade pode ter atrapalhado a interpretação.

A escala de Marshall (Marshall et al.) tem objetivo avaliar o prognóstico neurológico dos pacientes vítimas de TCE para mortalidade. Tendo o Marshall I mortalidade de 9,6% e Marshall II 13,5%. Estudos relacionaram os valores da escala com o prognóstico dos pacientes (Maas AI et, al) (Rubin M et. al). Portanto, pacientes com Marshall I e II evoluem melhor do que os demais. Por isso, as avaliações de funcionalidade não puderam ser suficientemente sensíveis para demonstrar a diferença entre os grupos.

5) A avaliação pelos neuropsicólogos pode ter tido um viés de aferição pela expectativa dos familiares sobre a evolução dos pacientes.

É comum familiares terem um perfil de negação sobre uma patologia de seus entes queridos. E isso poderia explicar valores altos dos escores da escala resultados de Glasgow. Ao ser questionado, muitos familiares podem responder diferente da realidade, tentando mascarar o resultado real. Ou na verdade, realmente acreditando que os familiares conseguem desempenhar a função questionada, mesmo não os vendo praticar. A negação é muitas vezes vista como um grande obstáculo para a adaptação bem-sucedida na família do paciente com TCE grave (Ridley, 1989).

6.2 Avaliação das escalas de funcionalidade e integração comunitária

A avaliação por meio da escala de Lawton e Brody também não mostrou diferença estatística, quando comparada entre os grupos. Além dos fatores discutidos previamente que podem ter influenciado, características próprias da escala também podem ter interferido. Ela avalia a vida independente do indivíduo e sua relação com a comunidade. Possui 7 subtópicos com variação de 1 a 3 pontos para cada item, totalizando, portanto, de 7-21 pontos. Sua classificação final é em 3 classes: 7 pontos – “dependência total”; 6-20 – “dependência parcial”; 21 pontos – “independente”. É de se notar que o intervalo para “dependência parcial” é desproporcionalmente grande em relação aos demais. Possivelmente, o número elevado de pacientes nesse grupo intermediário é um fato que influenciou na ausência de diferença entre os grupos.

A escala de Katz se assemelha com a escala de resultados de Glasgow estendido por seu caráter ordinal em 7 categorias. Avalia a Autonomia do indivíduo para a realização das Atividades Básicas da Vida Diária (ABVD). A abordagem envolve: tomar banho, vestir-se, utilizar o sanitário, transferência da cadeira de rodas para a cama, controle de esfínteres e da alimentação. Apesar de ter uma capacidade de discernir melhor por ter mais subclasses não se observou diferenças entre os grupos capacete ativo x *sham*. O baixo número de indivíduos avaliados foi possivelmente o principal responsável por não se encontrar essa diferença, caso ela exista.

O QIC trouxe um resultado diferente dos demais do estudo. Mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,000243$) entre os grupos em seu domínio de integração no lar. Importante salientar que o QIC é um dos questionários de avaliação da recuperação do paciente vítima de TCE que possui relação com suas funções no lar e comunidade. Alguns fatores podem ser considerados para justificar o encontro dessa diferença como um possível efeito da TLTC ou fatores além disso:

- 1) Nesse domínio questões individuais muito fundamentais são avaliadas.

A TLTC tem seu efeito fundamentalmente sobre o córtex cerebral dos indivíduos. Sabe que as funções desse domínio “integração no lar” envolvem tarefas como comprar comida, preparar comida, trabalho doméstico, responsabilidade com as crianças da casa e organização de eventos com amigos. Com exceção da última que tem relação com outros indivíduos, as

demais envolvem somente a relação com si mesmo. O efeito predominantemente cortical da TLTC poderia justificar uma recuperação mais efetiva desse aspecto, quando comparado com os demais.

- 2) Uma amostra muito específica de pacientes beneficiada foi selecionada.

Apesar do cuidado com a randomização e cegamento, o número pequeno de indivíduos no estudo como um todo pode ter selecionado indivíduos com melhor desempenho em execução de funções individuais.

Mesmo que de forma isolada, a diferença para o grupo capacete ativo pode ser visto como um resultado interessante para considerar que a TLTC pode contribuir com a recuperação funcional dos pacientes.

6.3 Relação idade e escolaridade com prognóstico neurológico

Buscando entender o papel desses dois fatores independentes e avaliação seus efeitos sobre a recuperação cognitiva dos pacientes, foi feita uma análise deles com os resultados das escalas utilizadas no presente estudo.

Associado o fator idade aos resultados do escores de escala de resultados de Glasgow estendida dos pacientes dos grupos capacete ativo e *sham* não se observou diferença estatística. A idade é um fator prognóstico importante no TCE. Estudos demonstram sua relação direta com prognóstico (Dhandapani *et al.*, 2012). O fato de não ter havido diferença entre os grupos sugere que ela como fator isolado pode interferir no prognóstico, porém não teve influência direta sobre o grupo capacete ativo.

O fato de a amostra ser randomizada, criando grupos homogêneos para comparação pode ser uma possível justificativa. Isso pode ser visto pelas médias e desvio padrão semelhantes ($35,83 \pm 11,83$ x $34,27 \pm 12,78$). Além disso, o número de pacientes da amostra por não ser grande pode ser outro responsável de não se encontrar essa diferença. Quando se trata das demais escalas também não houve diferença relevante a ponto de se justificar.

Quando foram feitos os cálculos considerando a escolaridade dos indivíduos a ideia era enxergar um possível prognóstico melhor de pacientes com mais anos de estudo, quando comparado com aqueles com baixa escolaridade. Quando analisado para esse aspecto, não se encontrou, entretanto, diferença significativa para justificar tal hipótese.

6.4 Tolerabilidade e segurança

Quando se realiza a busca na literatura para encontrar estudos semelhantes com o uso da FBM em pacientes vítimas de TCE grave na fase aguda (primeiros 3 dias) não se encontram resultados. O ineditismo desse fato não pode ser comemorado somente como a necessidade de preencher uma lacuna terapêutica no campo da neurotraumatologia e reabilitação, mas deve levantar a hipótese para a necessidade de prevenir riscos, mantendo a segurança dos pacientes.

Por essa maneira, usando estudos semelhantes com FBM em paciente também vítimas de TCE, porém em fase crônica, as principais questões foram levantadas e observadas durante o presente trabalho. O efeito de aumento da PIC foi uma das principais alterações temidas, devido

ao FBM ter aumento o fluxo sanguíneo cerebral em estudos em TCE de fase crônica (Salgado *et al.*, 2015). Foi adotado protocolo de vigilância invasiva da pressão intracraniana nos pacientes que tivessem o monitor implantado durante as sessões (total de 5 pacientes grupo capacete ativo) e aqueles que não tiveram, optou-se pela monitorização não invasiva. Importante lembrar também que a ausência de sinais de hipertensão intracraniana, seja por imagem, seja pela monitorização ou ainda pela medicação da bainha do nervo óptico era critério de elegibilidade. A bainha do nervo óptico é método não invasivo beira-leito de medicação que consiste na medição da espessura do nervo óptico 3 mm atrás do globo ocular e seu valor final é uma média aritmética de ambos os olhos. A valor de corte em uma metanálise de vários estudos foi de 5,8 mm (Lee *et al.*, 2020).

O princípio terapêutico da FBM tem registro no *Food and Drug Administration* (FDA, 2011). Dentre os efeitos colaterais relatados na literatura, a queimadura na superfície do couro cabeludo e a lesão ocular são os mais frequentes. Houve estudos que mostraram um aumento insignificante da temperatura cortical (Marklund, 2017). Para esse aspecto, o capacete utilizado no protocolo já havia sido utilizado em outros estudos prévios em fase crônica do TCE (Salgado *et al.*, 2015); entretanto, a segurança prévia não dispensou a monitorização da temperatura de pele e sistêmica do paciente durante as sessões. Na amostra de pacientes do presente estudo, somente pequeno eritema em região frontal foi notado em dois pacientes caucasianos, sem repercussão clínica e sem interrupção das sessões. Não houve influência do dispositivo na temperatura global dos

pacientes, mantendo a curva térmica normal. Em relação à possíveis lesões oculares pelo LED, houve proteção de todos os pacientes com gaze e oclusão ocular durante as sessões. Não ocorreu nenhum caso de eritema, irritação ou alteração visual após as sessões.

Além do que foi relatado acima, também é listado na FDA que um possível risco durante o uso do capacete é o choque elétrico, já que o capacete não possui bateria própria e é ligado à rede elétrica do hospital durante a realização das sessões. Observando os protocolos de segurança, quando do uso da rede elétrica, não houve nenhum caso de choque elétrico na amostra de pacientes.

Existe ainda o relato de outros efeitos colaterais como náuseas, prostração e vômitos. Em relação aos dois primeiros, não foi possível avaliar durante a realização do ensaio, pois os pacientes estavam intubados sob ventilação mecânica e não poderia ser avaliado. Já a presença de vômitos não foi evidenciada em nenhum dos pacientes da amostra.

A vigilância neurológica de pacientes neurocríticos que se encontram em coma deve ser redobrada, pois são indivíduos que podem evoluir rapidamente de forma muito grave tanto do ponto de vista clínico como neurológico. Considerando esse fato, além da avaliação da pressão intracraniana (de forma invasiva ou não invasiva) durante cada sessão, o protocolo também incluía a vigilância de sinais vitais e avaliação pupilar a cada 10 minutos de sessão. Não foi visto qualquer efeito colateral, além dos que já previamente descritos.

6.5 Escolha do protocolo de TLTC

Os protocolos de TLTC foram desenvolvidos para fase crônica do TCE. Como na época do desenvolvimento do trabalho não havia estudo de fase aguda para auxiliar como modelo, os autores optaram por analisar os aspectos fisiopatológicos do TCE e se basear no princípio utilizado em estudos experimentais de TCE em fase aguda. Respeitando todos os critérios de segurança aos pacientes como previamente citado, realizou-se 10 sessões de TLTC em dias seguidos em paciente que atenderam aos critérios de elegibilidade.

A escolha da escala de resultados de Glasgow estendida foi considerando a necessidade de mensurar o grau de evolução dos pacientes nos grupos de análise. A escala é uma das mais utilizadas para avaliar o prognóstico neurológicos dos pacientes vítimas de TCE (Vieira *et al.*, 2016). Além disso, possui entrevista padronizada que facilita a avaliação real, reduzindo os vieses de aferição (Wilson *et al.*, 2021).

O número de sessões foi determinado buscando encontrar um intermediário entre o que havia sido proposto na fase crônica do TCE (18 sessões – 3 vezes por semanas durante 6 semanas – Naeser *et al.*, 2014) e estudo de fase aguda (3 sessões com intervalo de 12h – Figueiro Longo *et al.*, 2020). O objetivo era diminuir a chance de uma possível subdose de estimulação dos pacientes e perder seu efeito terapêutico.

6.6 Limitações do estudo

O estudo foi desenhado de forma randomizada e duplo cego, em que os pacientes e neuropsicólogos desconheciam qual grupo cada paciente fazia parte. Foi utilizada a TLTC com 10 sessões durante 30 minutos. Algumas limitações inerentes a própria intervenção devem ser comentadas. A TLTC foi utilizada em modelo experimental demonstrando que a luz vermelha com comprimento de onda entre 600 nm -1024 nm penetrava até 1,3 cm de córtex cerebral. Ela induz uma reação mitocondrial a enzima citocromo c oxidase que atua na cadeia respiratória com maior produção de ATP. Porém a dúvida é se essa penetração seria suficiente para ter efeito em paciente com lesão axonal difuso de tronco ou da região diencefálica. Talvez o subgrupo com lesão da transição córtico-subcortical seria mais beneficiado e os resultados da análise teriam sido diferentes. É importante salientar que esse ponto não foi levantado em estudos prévios com TCE que utilizaram a terapia na fase crônica. E no estudo de fase aguda que avaliou o efeito sobre a imagem de tensor por difusão em que demonstrou uma melhora do aspecto da imagem dos pacientes não especificou as localizações especificamente que melhoraram (Figueiro Longo *et al*, 2020).

O pesquisador principal participou da aplicação das sessões, junto com dois outros médicos treinados para tal fim. Apesar de não ser objetivo que esses fossem cegos aos grupos de alocação dos pacientes é importante enfatizar que o estudo triplo-cego poderia reduzir possíveis vieses não mensuráveis. Esse fato, porém, não parece ter influenciado negativamente sobre os resultados do trabalho, já que a randomização dos pacientes e o cegamento dos pacientes e neuropsicólogos foi mantida.

Todos os pacientes tiveram protocolo de sedação documentado durante a internação na UTI, porém muitas vezes mesmo com a suspensão da sedação, a depuração da droga é individualizada. Esse fato pode influenciar em valores do escore de Glasgow mais baixos e incluir pacientes com níveis de consciência que poderiam ser mais elevados na realidade. É fato que a idade é um fator que influi nessa depuração e como a amostra foi constituída em média por paciente mais jovens ($37,8 \pm 16,97$) é provável que esse fator não tenha interferido consideravelmente.

6.7 Perspectivas futuras

O presente trabalho por ser o primeiro a abordar o contexto da TLTC em paciente em fase aguda do TCE grave levanta dúvidas que só poderão ser respondidas em estudos posteriores. A seleção mais específica dos pacientes com lesões especificamente subcorticais, a avaliação presencial e com seguimento mais prolongado em um contexto em que a pandemia não interfira tanto nos retornos, além da realidade de paciente mais graves (Marshall III, IV, V) em uma amostra maior de pacientes talvez possa esclarecer e trazer mais substratos para falar efetivamente sobre sua eficácia e seus efeitos em termos de neuroreabilitação. É importante salientar ainda que por demonstrar segurança do uso da TLTC, o presente estudo abre a perspectiva para reprodução desse protocolo com objetivo de esclarecer essas perguntas que surgem.

Outras sugestões que devem ser tomadas são a necessidade de se acompanhar radiologicamente os pacientes. No presente estudo, a imagem foi realizada com intuito diagnóstico, mas não foi fator de avaliação no seguimento dos pacientes. Após a publicação de Figueiro Longo *et al.* (2020), durante a execução do presente, essa perspectiva deve ser considerada e avaliada para estudos posteriores.

Apesar de não se ter encontrado uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos na análise das variáveis primárias e secundárias, uma amostra maior será mais sensível em detectar que a ausência dessa diferença é real. Outro fato que chamou atenção dos autores foi o elevado número de pacientes com boa funcionalidade quando, apesar de admitidos em coma, tinha achados tomográficos benignos (Marshall I e II sem lesões de tronco). Isso levanta a hipótese de que escalas para a avaliação da cognição mais sensíveis podem ser melhores para compara os efeitos da TLTC nos grupos.

7 CONCLUSÕES

A TLTC não produziu efeitos significativos em termos de melhora funcional, considerando a escala de resultados de Glasgow após 3 meses de trauma para pacientes vítimas de TCE, comparando o grupo ativo com o *sham*.

A TLTC mostrou segurança durante sua execução, não tendo apresentado efeito colateral significativo durante a pesquisa e abrindo o campo para estudos maiores com protocolo similar.

A avaliação funcional dos pacientes 3 meses após o TCE com as escalas de Katz, Lawton & Brody Também não mostrou um diferencial da TLCT do grupo ativo, quando comparado com o *sham*.

O questionário de integração comunitária em seu domínio “Integração no lar”, mostrou uma resposta positiva com melhora dos pacientes vítimas de TCE após 3 meses do evento, quando comparado com o grupo *sham*.

Não se observou influência da idade e escolaridade dos pacientes como fatores prognósticos em nenhum dos dois grupos, tendo a análise não sendo estatisticamente significativa.

8 ANEXOS

Anexo A - Termo de consentimento Livro e Esclarecido

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

NOME:.....

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

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

ENDEREÇO Nº APTO:

.....

BAIRRO: CIDADE

.....

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

.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. Estudo Prospectivo, Randomizado e duplo cego dos efeitos da Intervenção de Terapia Led Transcraniana (TLTC) na fase aguda do traumatismo cranioencefalico grave

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Dr. Wellingson Silva Paiva**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Supervisor**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **114471**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Clínica Neurocirúrgica**

PESQUISADOR PÓS-GRADUANDO: **João Gustavo Rocha Peixoto dos Santos**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **160333**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Clínica Neurocirúrgica**

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 ou seu familiar poderá participar deste estudo se você concordar, que tem como objetivo avaliar ao longo de um período as possíveis melhorias da realização das atividades do dia-a-dia e 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 ou seu familiar fará sessões com capacete de sistema de iluminação durante sua internação na UTI: Após receber alta será feita avaliação das condições mentais em três momentos: 1) até quatro semanas após o trauma; 2) três meses após o término das sessões com o capacete e; 3) Seis meses após o término das sessões com o capacete. Nessa entrevista você responderá a perguntas referentes a como você está se sentindo e também serão realizadas atividades para se lembrar de palavras e falar sobre sua situação atual.
- 3 Essas atividades serão importantes para se saber se as sessões com o capacete irão melhorar seus sintomas de tristeza, ansiedade, além de sua memória, sua atenção e funcionalidade.
- 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. Wellington Silva Paiva que podem ser encontrados no endereço Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 255, CEP 05403-000, Telefone: 2661-7226 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
- 5 Caso você não queira mais participar das entrevistas e atividades, não terá qualquer problema.
- 6 Nunca o seu nome será mostrado. Os resultados das entrevistas serão colocados junto com todos os outros pacientes e serão utilizados apenas para pesquisa.
- 7 Você poderá receber ligações de algum dos colaboradores do estudo para confirmação das datas pré-agendadas de entrevistas e atividades.
- 8 Finalizado o período das entrevistas e atividades, o psicólogo marcará um horário para dizer o resultado para o paciente e seu familiar.
- 9 Você não precisará pagar por essas entrevistas e atividades. Também não será dado nenhum dinheiro pela sua participação.
- 10 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 e duplo cego dos efeitos da Intervenção de Terapia Led Transcraniana (TLTC) na fase aguda do traumatismo cranioencefalico grave**”. Eu discuti com o Dr. João Gustavo Rocha Peixoto dos Santos sobre a minha participação nesse estudo. Entendi porque é importante eu ou meu familiar participar e que meu nome e o nome dele não serão mostrados. Ficou claro também que não precisarei pagar nada e não receberei nenhum dinheiro. Poderei falar com as pessoas quando precisar, e que poderemos desistir caso não queiramos mais participar.

Assinatura do paciente ou Responsável Data ____ / ____ / ____

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

Anexo B - Questionário Estruturado

Nome Paciente _____ RGHC: _____

Data da avaliação: ___/___/___ Data trauma: ___/___/___ Tempo de lesão: _____

Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____

Questionário

1- Voltou a trabalhar? () sim () não

Está exercendo o mesmo tipo de trabalho que antes do acidente? () sim () não

Caso NÃO, o quê mudou? _____

2- Estudou até qual série? _____ Quando interrompeu os estudos? _____

3- Já sofri algum tipo de trauma anterior ao atual? () sim () não

Caso SIM, quando ocorreu? _____

Qual foi o mecanismo de trauma (queda, acidente, etc.)? _____

Tem pino/ placa? () sim () não

4- Voltou a dirigir moto/ carro? () sim () não Quando? _____

5- Realiza algum tipo de tratamento (fonoaudiológico, psicológico, T.O, reabilitação, etc.)

() sim _____ () não

6- Realizava a nets do acidente algum tipo de trabalho intelectual antes do trauma (leitura, estudo, curso, etc.)?

() sim () não Com que frequência? _____

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

8- Tomava alguma medicação antes do trauma? () sim _____ () não

E atualmente? () sim _____ () não

9- Atualmente, qual (is) sua(s) principal(is) queixa(s)? _____

10- Faz ou fez uso de alguma substância?

Qual (ais)? _____ Há quanto tempo? _____

11- Após o acidente você percebeu problemas de audição? SIM () NÃO ()

12-Problemas no olfato? SIM () NÃO () Obs: _____

13-Problemas na gustação? SIM () NÃO () Obs: _____

14-Problemas na visão? SIM () NÃO () Obs: _____

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

16-Impaciente () SIM () NÃO Obs: _____

17-Distúrbios do Sono () SIM () NÃO Frequência _____

18-Cefaleia (dores de cabeça) () SIM () NÃO
Frequência_____

19-Você tem apoio/ suporte de alguém? Quem?_____

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

21-Você realizava algum tipo de atividade física? () SIM () NÃO Qual tipo?
_____ Frequência_____

Anexo C - Escala de resultados de Glasgow (avaliação)

CÓDIGO DO PAÍS CÓDIGO DO CENTRO CÓDIGO DO PARTICIPANTE DATA

 / /

DIA MES ANO

Nome do Entrevistador (médico, enfermeiro, pessoal médico): _____

Glasgow Outcome Scale - Extended

CONSCIÊNCIA

1. É capaz de obedecer a pedidos simples ou de articular palavras?

1 = Não (EV)
 2 = Sim

Qualquer pessoa que demonstre capacidade de obedecer a pedidos simples, ou de articular qualquer palavra, ou de comunicar de qualquer outro modo não é considerada estar em estado vegetativo. Movimentos oculares não são prova fiável de resposta significativa. A confirmação de Estado Vegetativo (EV) requer a avaliação integral tal como explicitado no Royal College of Physician Guidelines.

INDEPENDÊNCIA EM CASA

- 2a A assistência de outra pessoa em casa é essencial todos os dias para algumas actividades diárias?

1 = Não – Passar para a Q2c
 2 = Sim

Para a resposta 'Não' a pessoa deve ser capaz de tomar conta de si própria em casa durante 24 horas se necessário, mesmo que não o faça. A independência inclui a capacidade de planejar e executar as seguintes actividades: lavar-se, vestir roupas lavadas sem que isso seja lembrado, preparar comida para si própria, lidar com visitas e gerir pequenas crises domésticas. A pessoa deverá ser capaz de executar actividades sem ser necessário ser sugerido ou lembrado e deverá ser capaz de ficar sozinha à noite.

- 2b Precisa de ajuda frequente ou que alguém esteja perto de casa na maior parte do tempo?

1 = Não (Superior IG)
 2 = Sim (Inferior IG)

Para uma resposta 'Não' a pessoa deve ser capaz de tomar conta de si própria em casa até 8 horas durante o dia se necessário, mesmo que não o faça..

- 2c Antes da lesão a assistência ao domicílio era essencial?

1 = Não
 2 = Sim

AUTONOMIA / INDEPENDÊNCIA FORA DE CASA	
3a	<p>É capaz de fazer compras sem auxílio?</p> <p>1 = Não (Superior IG) 2 = Sim</p> <p>Isto inclui planear o que comprar, gerir sozinho o dinheiro e comportar-se devidamente em público. Não precisa de fazer compras habitualmente, mas tem de ser capaz de o fazer.</p>
3b	<p>Antes da lesão era capaz de fazer compras sozinho?</p> <p>1 = Não 2 = Sim</p>
4a	<p>Consegue deslocar-se localmente sem ajuda?</p> <p>1 = Não (Superior IG) 2 = Sim</p> <p>Pode conduzir ou usar transportes públicos para se deslocar. A capacidade de usar um taxi é suficiente, desde que a pessoa consiga chamar o taxi por si mesma e consiga dar as instruções ao condutor.</p>
4b	<p>Antes da lesão conseguia deslocar-se sem auxílio?</p> <p>1 = Não 2 = Sim</p>
TRABALHO	
5a	<p>Actualmente é capaz de trabalhar como trabalhava antes da lesão?</p> <p>1 = Não 2 = Sim – Passar para a Q5c</p> <p>Se anteriormente se encontrava a trabalhar, então a sua capacidade actual de trabalho deve situar-se ao mesmo nível. Se anteriormente se encontrava à procura de trabalho, então a lesão não deve ter tido um efeito adverso nas suas hipóteses de obtenção de emprego ou no nível de trabalho para o qual é elegível. Se era estudante antes da lesão, então a sua capacidade de estudo não deve ter sido afectada de modo adverso.</p>
5b	<p>Qual o seu grau de restrição?</p> <p>a) Capacidade de trabalho reduzida.</p> <p>1 = a (Superior IM) 2 = b (Inferior IM)</p> <p>b) Capacidade de trabalhar apenas num emprego protegido ou num emprego não competitivo, ou actualmente é incapaz de trabalhar.</p>
5c	<p>Estava a trabalhar ou à procura de emprego antes da lesão (responda 'Sim') ou nenhuma destas opções (responda 'Não')?</p> <p>1 = Não 2 = Sim</p>

ACTIVIDADES SOCIAIS E DE LAZER

6a É capaz de retomar as actividades sociais regulares ou de lazer fora de casa?

1 = Não
 2 = Sim – Passar para a Q6c

Não necessita de ter retomado a todas as suas actividades de lazer anteriores, mas não deve estar impedido disso por lesão mental ou física. Se deixou grande parte das actividades por perda de interesse ou de motivação, também é considerado como uma incapacidade.

6b Qual a extensão da restrição nas suas actividades sociais e de lazer?

- a) Participa um pouco menos: pelo menos metade da frequência do que antes da lesão.
 b) Participa muito menos: menos de metade do que habitualmente.
 c) Incapaz de participar: raramente, se alguma vez, participa em actividades.

1 = a (Inferior BR)
 2 = b (Superior IM)
 3 = c (Inferior IM)

6c Antes da lesão ocupava-se regularmente com actividades sociais e de lazer fora de casa?

1 = Não
 2 = Sim

FAMÍLIA E AMIZADES

7a Existiram problemas psicológicos que resultaram em rupturas familiares ou de amizades?

1 = Não – Passar para a 7c
 2 = Sim

Mudanças pós-traumáticas típicas a nível da personalidade: sentimento de ira, irritabilidade, ansiedade, insensibilidade aos outros, alterações de humor, depressão e comportamento despropositado ou infantil.

7b Qual foi a extensão da ruptura ou tensão?

- a) Ocasional - menos do que semanalmente.
 b) Frequente – uma vez por semana, mas tolerável.
 c) Constante – diária e intolerável.

1 = a (Inferior BR)
 2 = b (Superior IM)
 3 = c (Inferior IM)

7c Existiam problemas com família ou amigos antes da lesão?

1 = Não
 2 = Sim

Se existiam problemas antes da lesão, mas estes tornaram-se marcadamente piores após a lesão, então responda "Não" à Q7c.

REGRESSO À VIDA NORMAL

8a Existem outros problemas actuais relacionados com a lesão que afectam a vida quotidiana? 1 = Não (Superior BR)
2 = Sim (Inferior BR)

Outros problemas típicos após lesão cerebral: dores de cabeça, tonturas, cansaço, sensibilidade ao barulho ou luz, lentidão, falhas de memória e problemas de concentração.

8b Existiam problemas semelhantes antes da lesão? 1 = Não
2 = Sim

Se existiam alguns problemas antes da lesão, mas estes agravaram-se marcadamente desde a lesão responda 'Não' à Q8b.

Epilepsia:

Desde a lesão, a pessoa teve algum ataque epiléptico?

Não / Sim

Foi-lhe dito que corre actualmente o risco de desenvolver epilepsia?

Não / Sim

Qual o factor mais importante no resultado deste paciente?

Efeitos da lesão cerebral ____

Efeitos de doença ou lesão noutra parte do corpo ____

Uma mistura destes ____

Pontuação: A classificação global do paciente é baseada na categoria do resultado mais baixo indicada na escala. Consulte as Linhas Orientadoras para mais informações sobre administração e pontuação.

1 Morto

2 Estado Vegetativo (EV)

3 Incapacidade Grave Inferior (Inferior IG)

4 Incapacidade Grave Superior (Superior IG)

5 Incapacidade Moderada Inferior (Inferior IM)

6 Incapacidade Moderada Superior (Superior IM)

7 Boa Recuperação Inferior (Inferior BR)

8 Boa Recuperação Superior (Superior BR)

Pontuação:

Anexo D - Escala de Lawton & Brody

Itens / Opções	Pac.	Acomp.
1. Telefone		
- capaz de ver os números, discar, receber e fazer ligações sem ajuda.	(3)	(3)
-capaz de responder o telefone, mas necessita de um telefone especial ou de ajuda para encontrar os números ou para discar. completamente	(2)	(2)
incapaz no uso do telefone.	(1)	(1)
2. Viagens		
- capaz de dirigir seu próprio carro ou viajar sozinho de ônibus ou táxi.	(3)	(3)
- capaz de viajar exclusivamente acompanhado.	(2)	(2)
- completamente incapaz de viajar.	(1)	(1)
3. Compras		
- capaz de fazer compras, se fornecido transporte.	(3)	(3)
- capaz de fazer compras, exclusivamente acompanhado.	(2)	(2)
- completamente incapaz de fazer compras.	(1)	(1)
4. Preparo de Refeições		
- capaz de planejar e cozinhar refeições completas.	(3)	(3)
- capaz de preparar pequenas refeições, mas incapaz de cozinhar refeições completas sozinho. .	(2)	(2)
- completamente incapaz de preparar qualquer refeição.	(1)	(1)
5. Trabalho Doméstico		
- capaz de realizar trabalho doméstico pesado (como esfregar o chão).	(3)	(3)
- capaz de realizar trabalho doméstico leve, mas necessita de ajuda nas tarefas pesadas.	(2)	(2)
- completamente incapaz de realizar qualquer trabalho doméstico.	(1)	(1)
6. Medicamentos		
- capaz de tomar os remédios na dose certa e na hora certa.	(3)	(3)
- capaz de tomar remédios, mas necessita de lembretes ou de alguém que os prepare.	(2)	(2)
- completamente incapaz de tomar remédios sozinho.	(1)	(1)
7. Dinheiro		
- capaz de administrar necessidades de compra, preencher cheques e pagar contas.	(3)	(3)
- capaz de administrar necessidades de compra diária, mas necessita de ajuda com cheques e no pagamento de contas.	(2)	(2)
- completamente incapaz de administrar dinheiro.	(1)	(1)
Total		

Anexo E - Índice de Katz

Ficha de avaliação: para cada área de funcionamento listada abaixo assinale a descrição que se aplica (a palavra "ajuda" significa supervisão, orientação ou auxílio pessoal).

Área de funcionamento	Independente/Dependente
Tomar banho (leito, banheira ou chuveiro)	
() não recebe ajuda (entra e sai da banheira sozinho, se este for o modo habitual de tomar banho)	(I)
() recebe ajuda para lavar apenas uma parte do corpo (como, por exemplo, as costas ou uma perna)	(I)
() recebe ajuda para lavar mais de uma parte do corpo, ou não toma banho sozinho	(D)
Vestir-se (pega roupas, inclusive peças íntimas, nos armários e gavetas, e manuseia fechos, inclusive os de órteses e próteses, quando forem utilizadas)	
() pega as roupas e veste-se completamente, sem ajuda	(I)
() pega as roupas e veste-se sem ajuda, exceto para amarrar os sapatos	(I)
() recebe ajuda para pegar as roupas ou vestir-se, ou permanece parcial ou completamente sem roupa	(D)
Uso do vaso sanitário (ida ao banheiro ou local equivalente para evacuar e urinar; higiene íntima e arrumação das roupas)	
() vai ao banheiro ou local equivalente, limpa-se e ajeita as roupas sem ajuda (pode usar objetos para apoio como bengala, andador ou cadeira de rodas e pode usar comadre ou urinol à noite, esvaziando-o de manhã)	(I)
() recebe ajuda para ir ao banheiro ou local equivalente, ou para limpar-se, ou para ajeitar as roupas após evacuação ou micção, ou para usar a comadre ou urinol à noite	(D)
() não vai ao banheiro ou equivalente para eliminações fisiológicas	(D)
Transferência	
() deita-se e sai da cama, senta-se e levanta-se da cadeira sem ajuda (pode estar usando objeto para apoio, como bengala ou andador)	(I)
() deita-se e sai da cama e/ou senta-se e levanta-se da cadeira com ajuda	(D)
() não sai da cama	(D)
Continência	
() controla inteiramente a micção e a evacuação	(I)
() tem "acidentes" ocasionais	(D)
() necessita de ajuda para manter o controle da micção e evacuação; usa cateter ou é incontinente	(D)
Alimentação	
() alimenta-se sem ajuda	(I)
() alimenta-se sozinho, mas recebe ajuda para cortar carne ou passar manteiga no pão	(I)
() recebe ajuda para alimentar-se, ou é alimentado parcialmente ou completamente pelo uso de catéteres ou fluidos intravenosos	(D)

Interpretação (Katz & Apkom 26):

0: independente em todas as seis funções; 1: independente em cinco funções e dependente em uma função; 2: independente em quatro funções e dependente em duas; 3: independente em três funções e dependente em três; 4: independente em duas funções e dependente em quatro; 5: independente em uma função e dependente em cinco funções; 6: dependente em todas as seis funções.

Anexo F - *Community Integration Questionnaire*

Domínio Integração no lar

- Compra comida e outras necessidades básicas na casa
 2 – Você sozinho
 1 – Você e outra pessoa
 0 – Outra pessoa
- Prepara (cozinha) ou aquece ou serve a comida na casa
 2 – Você sozinho
 1 – Você e outra pessoa
 0 – Outra pessoa
- Faz o trabalho doméstico diário na casa
 2 – Você sozinho
 1 – Você e outra pessoa
 0 – Outra pessoa
- Se responsabiliza (cuida) das crianças/filhos na casa
 2 – Você sozinho
 1 – Você e outra pessoa
 0 – Outra pessoa
- Tem a iniciativa ou organiza atividades sociais como encontros com a família e amigos
 2 – Você sozinho
 1 – Você e outra pessoa
 0 – Outra pessoa*

Domínio Integração no Ambiente Social

- Cuida das questões de dinheiro como contas bancárias ou pagamento de contas
 2 – Você sozinho
 1 – Você e outra pessoa
 0 – Outra pessoa
- Quantas vezes por mês sai de casa para fazer compras
 2 – 5 ou mais vezes
 1 – 4 vezes
 0 – Nunca
- Quantas vezes por mês participa de atividades para se divertir fora da casa
 2 – 5 ou mais vezes
 1 – 4 vezes
 0 – Nunca
- Quantas vezes por mês você visita seus amigos ou parentes
 2 – 5 ou mais vezes
 1 – 4 vezes
 0 – Nunca
- Atividades de lazer sozinho ou com outros
 2 – Na maioria das vezes com amigos que não tiveram trauma de crânio/Com familiares junto com amigos
 1 – Na maioria das vezes com amigos que tiveram trauma de crânio/com familiares
 0 – Na maioria das vezes sozinho
- Tem um grande amigo em que pode confiar
 2 – Sim
 0 – Não

Domínio Integração nas Atividades Produtivas

- Frequência com que viaja
 2 – Quase todos os dias
 1 – Quase toda semana
 0 – Raramente/Nunca. Menos de uma vez por semana
- Trabalho – Escola – Atividades Voluntárias
- 0
 1
 2
 3
 4
 5

Anexo G - Aprovação CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Prospectivo, Randomizado e duplo cego dos efeitos da Intervenção de Terapia Led Transcraniana (TLTC) na fase aguda do traumatismo cranioencefálico grave

Pesquisador: Wellington Silva Paiva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59930416.2.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.906.192

Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo, randomizado e duplo cego, que visa avaliar os efeitos da intervenção de terapia led transcraniana (TLTC) na fase aguda do traumatismo cranioencefálico grave.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar os efeitos precoces e tardios da Terapia Led Transcraniana (TLTC) na recuperação funcional de pacientes com TCE grave (3 a 6 meses); Objetivo Secundário: Avaliar os efeitos precoces e tardios da Terapia Led Transcraniana (TLTC) no fluxo sanguíneo cerebral (Ultrassonografia Doppler Transcraniano) em pacientes com TCE moderado e grave; Avaliar os efeitos precoces e tardios da Terapia Led transcraniana (TLTC) na função autonômica em pacientes com TCE moderado e grave.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco envolvendo a avaliação neuropsicológica, o desconforto eventual poderá ser relacionado ao desgaste natural que se tem na execução de uma atividade prolongada - durante a avaliação, o que será resolvido com um intervalo. Os benefícios podem ser a identificação de encaminhamento do paciente para acompanhamento conforme demanda (psicoterapia,

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.906.192

reabilitação, terapia ocupacional, fonoaudiologia, etc), além de, ao final do processo, poder contar com o laudo neuropsicológico da avaliação em seu prontuário como respaldo para os profissionais envolvidos em seu acompanhamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo que utiliza tecnologia nova no tratamento de pacientes na fase aguda do traumatismo cranioencefálico grave, que pode ter impacto positivo em funções cognitivas e fluxo sanguíneo cerebral.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_767005.pdf	21/12/2016 18:38:14		Aceito
Outros	paivajoaogustavocadastro15425dez0001.pdf	21/12/2016 18:37:44	Wellingson Silva Paiva	Aceito
Folha de Rosto	paivajoaogustavofrdez0001.pdf	21/12/2016 18:35:58	Wellingson Silva Paiva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	02/09/2016 14:28:52	Wellingson Silva Paiva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ESTUDO_LED.doc	29/07/2016 13:28:50	Wellingson Silva Paiva	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.906.192

Orçamento	ORCAMENTO.docx	29/07/2016 13:27:54	Wellingson Silva Paiva	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	29/07/2016 13:27:43	Wellingson Silva Paiva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:


Não

SAO PAULO, 03 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo H - Registro no clinicaltrials.gov

 U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov [Find Studies](#) [About Studies](#) [Submit Studies](#) [Resource](#)

[Home](#) > [Study Record Detail](#) Save this s

Transcranial LED Therapy for Severe Acute Traumatic Brain Injury (LED-TBI)

This study is currently recruiting participants.

See [▶ Contacts and Locations](#)

Verified August 2017 by University of Sao Paulo General Hospital

Sponsor:
University of Sao Paulo General Hospital

ClinicalTrials.gov Ident
NCT03281759

First Posted: Septem
Last Update Posted:

9 REFERÊNCIAS

Adams H, Mitchell DE, Graham DI, Doyle D. Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to 'primary brain-stem damage' in head injury. *Brain*. 1977;100(3):489-502.

Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989;15(1):49-59.

Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol*. 1982;12(6):557-63.

Ambrogini P, Lattanzi D, Ciuffoli S, Betti M, Fanelli M, Cuppini R. Physical exercise and environment exploration affect synaptogenesis in adult-generated neurons in the rat dentate gyrus: possible role of BDNF. *Brain Res*. 2013;1534:1-12.

Andrade AF, Paiva WS, Amorim RL, Figueiredo EG, Rusafa Neto E, Teixeira MJ. Mecanismos de lesão cerebral no traumatismo cranioencefálico. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55:75-81.

Araújo F, Pais-Ribeiro J, Oliveira A, Pinto C, Martins T. Validação da escala de Lawton e Brody numa amostra de idosos não institucionalizados. In: Leal I, Pais-Ribeiro J, Silva I, Marques S, editores. *Actas do 7º Congresso Nacional de Psicologia da Saúde*. Lisboa: ISPA; 2008. p. 217-220.

Ashman TA, Cantor JB, Gordon WA, Spielman L, Flanagan S, Ginsberg A, Engmann C, Egan M, Ambrose F, Greenwald B. A randomized controlled trial of sertraline for the treatment of depression in persons with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(5):733-40.

Azeredo Z Matos E. Grau de dependência em doentes que sofreram AVC. *Rev Fac Med Lisboa*. 2003;8(4):199-204.

Bagiella E, Novack TA, Ansel B, Diaz-Arrastia R, Dikmen S, Hart T, Temkin N. Measuring outcome in traumatic brain injury treatment trials: recommendations from the traumatic brain injury clinical trials network. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25(5):375-82.

Barrett DW, Gonzalez-Lima F. Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans. *Neuroscience*. 2013;230:13-23.

Bashir S, Mizrahi I, Weaver K, Fregni F, Pascual-Leone A. Assessment and modulation of neural plasticity in rehabilitation with transcranial magnetic stimulation. *PM R*. 2010;2(12 Suppl 2):S253-68.

Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*. 1996;111(3):209-19.

Bazarian JJ, McClung J, Shah MN, Cheng YT, Flesher W, Kraus J. Mild traumatic brain injury in the United States, 1998--2000. *Brain Inj*. 2005;19(2):85-91.

Bazarian JJ, Zhong J, Blyth B, Zhu T, Kavcic V, Peterson D. Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurotrauma*. 2007;24(9):1447-59.

Bogdanova Y, Martin P, Ho MD, Krengel MH, Ho VT, Yee MK, Knight JA, Hamblin M, Naeser MA. LED therapy improves sleep and cognition in chronic moderate TBI: pilot case studies. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:e77.

Bombardier CH, Fann JR, Temkin NR, Esselman PC, Barber J, Dikmen SS. Rates of major depressive disorder and clinical outcomes following traumatic brain injury. *Jama*, 2010,303(19):1938-45.

Bonnelle V, Ham TE, Leech R, Kinnunen KM, Mehta MA, Greenwood RJ, Sharp DJ. Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(12):4690-5.

Bonnelle V, Leech R, Kinnunen KM, Ham TE, Beckmann CF, De Boissezon X, Greenwood RJ, Sharp DJ. Default mode network connectivity predicts sustained attention deficits after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2011;31(38):13442-51.

Calil AM. Natureza da lesão e gravidade do trauma segundo qualidade das vítimas de acidentes de trânsito de veículo a motor. Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem; 1997.

Câmara CNS, Brito MVH, Silveira EL, Silva DSG, Simões VRF, Pontes RWF. Avaliação histológica dos efeitos da laserterapia de baixa potência sobre os processos de regeneração nervosa periférica em ratos Wistar. *Acta Cir Bras.* 2011;26(1).

Cantu RC. Head injuries in sport. *Br J Sports Med.* 1996;30(4):289-96.

Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017;80(1):6-15.

Ciesla JR, Shi L, Stoskopf CH, Samuels ME. Reliability of Katz's Activities of Daily Living Scale when used in telephone interviews. *Eval Health Prof.* 1993;16(2):190-203.

Cole TB. Global road safety crisis remedy sought: 1.2 million killed, 50 million injured annually. *JAMA.* 2004;291(21):2531-2.

Dauphinot V, Boublay N, Moutet C, Achi S, Bathsavanis A, Krolak-Salmon P. Comparison of Instrumental Activities of Daily Living assessment by face-to-face or telephone interviews: a randomized, crossover study. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):24.

De Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016;22:7000417.

Delisa JA, Gans BM, editores. *Tratado de medicina de reabilitação: princípios e prática*. 3. ed. Barueri: Manole, 2002.

Demirtas-Tablidede A, Vahabzadeh-HaghA M, Bernabeu M, Tomos JM, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2012; 27(4):274-92.

Desmet KD, Paz DA, Corry JJ, Eells JT, Wong-Riley MT, Henry MM, Buchmann EV, Connelly MP, Dovi JV, Liang HL, Henshel DS, Yeager RL, Millsap DS, Lim J, Gould LJ, Das R, Jett M, Hodgson BD, Margolis D, Whelan HT. Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation. *Photomed Laser Surg*. 2006;24(2):121-8.

Dhandapani S, Manju D, Sharma B, Mahapatra A. Prognostic significance of age in traumatic brain injury. *J Neurosci Rural Pract*. 2012;3(2):131-5.

Dijkers M. Community Integration Questionnaire. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editors. *Encyclopedia of clinical neuropsychology*. New York: Springer; 2011.

Dikmen SS, Bombardier CH, Machamer JE, Fann JR, Temkin NR. Natural history of depression in traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(9):1457-64.

dos Santos JGRP, Paiva WS. The Current Role of Non-invasive Treatments in Traumatic Brain Injury. *J Neurol Disord*. 2016;4:5.

dos Santos RL, Virtuoso Jr JS. Confiabilidade da Versão Brasileira da Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária. *RBPS*. 2008;21(4);290-6.

Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrell B, Fernandes J, Gogichaisvili T, Golden N, Hartzenberg B, Husain M, Ulloa MI, Jerbi Z, Khamis H, Komolafe E, Laloe V, Lomas G, Ludwig S, Mazairac G, Munoz Sanchez Mde L, Nasi L, Ollidashi F, Plunkett P, Roberts I, Sandercock P, Shakur H, Soler C, Stocker R, Svoboda P, Trenkler S, CRASH trial collaborators et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet*. 2005;365:1957-9.

Fann JR, Katon WJ, Uomoto JM, Esselman PC. Psychiatric disorders and functional disability in outpatients with traumatic brain injuries. *Am J Psychiatry*. 1995,152(10):1493-9.

Figueiro Longo MG, Tan CO, Chan ST, Welt J, Avesta A, Ratai E, Mercaldo ND, Yendiki A, Namati J, Chico-Calero I, Parry BA, Drake L, Anderson R, Rauch T, Diaz-Arrastia R, Lev M, Lee J, Hamblin M, Vakoc B, Gupta R. Effect of transcranial low-level light therapy vs sham therapy among patients with moderate traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2017337.

Finkelstein E, Corso P, Miller T. The Incidence and Economic Burden of Injuries in the United States. New York: Oxford University Press; 2006.

Fontaine A, Azouvi P, Remy P, Bussel B, Samson Y. Functional anatomy of neuropsychological deficits after severe traumatic brain injury. *Neurology*.1999; 53:1963-8.

Fraga-Maia HMS, Werneck G, Dourado I, Fernandes RCP, Brito LL. Tradução, adaptação e validação do instrumento “Community Integration Questionnaire”. *Ciem Saúde Col*. 2015;20(5):1341-52.

Gennarelli TA, Spielman GM, Langfitt TW, Gildenberg PL, Harrington T, Jane JA, Marshall LF, Miller JD, Pitts LH. Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury. *J Neurosurg*. 1982;56(1):26-32.

Gennarelli TA. Cerebral concussion and diffuse brain injuries. In: Cooper PR, editor. Head injury. 3. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 137-158.

Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet*. 2000;356(9233):923-9.

Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*. 2003;250(1):1-6.

Gomez-Hernandez R, Max JE, Kosier T, Paradiso S, Robinson RG. Social impairment and depression after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(12):1321-6.

Greicius M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(4):424-30.

Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(1):253-8.

Haeussinger FB, Heinzl S, Hahn T, Schecklmann M, Ehlis AC, Fallgatter AJ. Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: implications for optical neuroimaging. *PLoS One*. 2011;6(10):e26377.

Hamblin MR. Shining light on the head: photobiomodulation for brain disorders. *BBA Clinical*. 2016;6:113-24.

Hashmi JT, Huang YY, Osmani BZ, Sharma SK, Naeser MA, Hamblin MR. Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation. *PM R*. 2010;2(12 Suppl 2):S292-305.

Henderson TA, Morris LD. SPECT Perfusion Imaging Demonstrates Improvement of Traumatic Brain Injury With Transcranial Near-infrared Laser Phototherapy. *Adv Mind Body Med*. 2015 Fall;29(4):27-33.

Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2004;18(4):621-8.

Homsy S, Piaggio T, Croci N, Noble F, Plotkine M, Marchand-Leroux C, Jafarian-Tehrani M. Blockade of acute microglial activation by minocycline promotes neuroprotection and reduces locomotor hyperactivity after closed head injury in mice: a twelve-week follow-up study. *J Neurotrauma*. 2010;27(5):911-21.

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.

Jagdeo JR, Adams LE, Brody NI, Siegel DM. Transcranial red and near infrared light transmission in a cadaveric model. *PLoS One*. 2012;7(10):e47460.

Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480-4.

Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44:285-93.

Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B*. 1999 Mar;49(1):1-17.

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963 Sep 21;185:914-9.

Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, Leech R, Hawkins PC, Bonnelle V, Patel MC, Counsell SJ, Sharp DJ. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain*. 2011;134(Pt 2):449-63.

Kreutzer JS, Seel RT, Gourley E. The prevalence and symptom rates of depression after traumatic brain injury: a comprehensive examination. *Brain Inj*. 2001;15(7):563-76.

LampI Y, Zivin JA, Fisher M, Lew R, Welin L, Dahlof B, Borenstein P, Andersson B, Perez J, Caparo C, Ilic S, Oron U. Infrared laser therapy for ischemic stroke: a new treatment strategy: results of the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-1 (NEST-1). *Stroke*. 2007 Jun;38(6):1843-9.

Lapchak PA. Transcranial near-infrared laser therapy applied to promote clinical recovery in acute and chronic neurodegenerative diseases. *Expert Rev Med Devices*. 2012;9(1):71-83.

Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.

Lee SH, Kim HS, Yun SJ. Optic nerve sheath diameter measurement for predicting raised intracranial pressure in adult patients with severe traumatic brain injury: A meta-analysis. *J Crit Care*. 2020;56:182-7.

Lima D, Simão FC, Abib SC, Figueiredo L. Quality of life and neuropsychological changes in mild head trauma. Late analysis and correlation with S100B protein and cranial CT scan performed at hospital admission. *Injury*, 2008,39(5), 604-11.

Lindel R, Gentry LR. Imaging of closed head injury. *Radiology*. 1994;191:1-17.

Lino VTS, Pereira SRM, Camacho LAB, Ribeiro Filho ST, Buksman S. Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz). *Cad Saúde Pública*. 2008;24(1) 103-112.

Lins RDAU, Dantas EM, Lucena KCR, Catão MHCV, Granville-Garcia AF, Carvalho Neto LG. Efeitos bioestimulantes do laser de baixa potência no processo de reparo. *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):849-55.

Marklund N. The neurological wake-up test - A role in neurocritical care monitoring of traumatic brain injury patients? *Front Neurol*. 2017;8:540.

Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark MB, Eisenberg HM, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg*. 1991;75:S14–20

Maset A, Andrade AF, Martucci SC, Salvador C, Frederico LM. Epidemiologic features of head injury in Brazil. *Arq Bras Neurocirurg*. 1993;12:293-302.

Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1173–82.

Mathias JL, Mansfield KM. Prospective and declarative memory problems following moderate and severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2005;19(4):271-82.

Mathias JL, Wheaton P. Changes in attention and information-processing speed following severe traumatic brain injury: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2007;21(2):212-23.

McLellan, DR. The structural bases of coma and recovery: insights from brain injury in humans and experimental animals. In: Sandel ME, Ellis DW, editors. *The coma-emerging patient*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1990. p. 389-407.

Melo JRT, Oliveira J, Silva RA, Moreira E. Fatores preditivos do prognóstico em vítimas de trauma cranioencefálico. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:1054-57.

Melo JRT, Silva R, Moreira Jr ED. Characteristics of patients with head injury at Salvador City (Bahia-Brazil). *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(3A):711-4.

Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI; Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(11):1637-40.

Mesulam MK. From sensation to cognition. *Brain*, 1998,121,1013-52.

Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(10):1461-71.

Naeser M, Ho M, Martin P, Treglia E, Krengel M, Hamblin M, Baker E. Improved language after scalp application of red/near-infrared light-emitting diodes: pilot study supporting a new, noninvasive treatment for chronic aphasia procedia. *Soc Behav Sci*. 2012;61:138-9.

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.

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.

Naeser MA, Zafonte R, Krengel MH, Martin PI, Frazier J, Hamblin MR, Knight JA, Meehan WP 3rd, Baker EH. 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.

Nicolau RA, Zangaro, RA. Efeito do laser de baixa potência (as gaal) em tecido ósseo de rato submetido a lesão, analisado por histomorfometria óssea. Dissertação de mestrado, programa de pós-graduação em engenharia biomédica Univap. São José dos Campos; 2001.

Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson CE, Kolster R, Lee H, Suh M, Zimmerman RD, Manley GT, McCandliss BD. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain.* 2008;131(Pt 12):3209-21.

Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt.* 2003;42:2915-22.

Oron A, Oron U, Streeter J, de Taboada L, Alexandrovich A, Trembovler V, Shohami E. Low-level laser therapy applied transcranially to mice following traumatic brain injury significantly reduces long-term neurological deficits. *J Neurotrauma*. 2007;24(4):651-6.

Oron U, Yaakobi T, Oron A, Hayam G, Gepstein L, Rubin O, Wolf T, Ben HS. Attenuation of infarct size in rats and dogs after myocardial infarction by low-energy laser irradiation. *Lasers Surg Med*. 2001;28:204-11.

Pagulayan KF, Hoffman JM, Temkin NR, Machamer JE, Dikmen SS. Functional limitations and depression after traumatic brain injury: examination of the temporal relationship. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(10):1887-92.

Pandey DK, Yadav SK, Mahesh R, Rajkumar R. Depression-like and anxiety-like behavioural aftermaths of impact accelerated traumatic brain injury in rats: a model of comorbid depression and anxiety? *Behav Brain Res*. 2009;28;205(2):436-42.

Parizel PM, Ozsarlak, Van Goethem JW, van den Hauwe L, Dillen C, Verlooy J, Cosyns P, De Schepper AM. Imaging findings in diffuse axonal injury after closed head trauma. *Eur Radiol*. 1998;8(6):960-5.

Pettigrew LE, Wilson JT, Teasdale GM. Assessing disability after head injury: improved use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurosurg*. 1998;89(6):939-43.

Pitzschke A, Lovisa B, Seydoux O, Zellweger M, Pflleiderer M, Tardy Y, Wagnières G. Red and NIR light dosimetry in the human deep brain. *Phys Med Biol*. 2015;60:2921-37.

Rapoport M, McCullagh S, Shammi P, Feinstein A. Cognitive impairment associated with major depression following mild and moderate traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17(1):61-5.

Richardson RM, Sun D, Bullock MR. Neurogenesis after traumatic brain injury. *Neurosurg Clin N Am*. 2007;18(1):169-81.

Ridley B. Family response in head injury: denial ... or hope for the future? *Soc Sci Med*. 1989;29(4):555-61.

Rojas J C, Bruchey A K, Gonzalez-Lima F. Low-level light therapy improves cortical metabolic capacity and memory retention. *J Alzheimers Dis*. 2012;32:741-52.

Rojas JC, Gonzalez-Lima F. Low-level light therapy of the eye and brain. *Eye Brain*. 2011;3:49-67.

Rojas JC, Gonzalez-Lima F. Neurological and psychological applications of transcranial lasers and LEDs. *Biochem Pharmacol*. 2013;86(4):447-57.

Rojas JC, Lee J, John JM, Gonzalez-Lima F. Neuroprotective effects of near-infrared light in an in vivo model of mitochondrial optic neuropathy. *J Neurosci*. 2008;28(50):13511-21.

Salgado ASI, Zangaro RA, Parreira RB, Kerppers II. The effects of transcranial LED therapy (TCLT) on cerebral blood flow in the elderly women. *Lasers Med Sci*. 2015;30:339.

Rubin ML, Yamal JM, Chan W, Robertson CS. Prognosis of Six-Month Glasgow Outcome Scale in Severe Traumatic Brain Injury Using Hospital Admission Characteristics, Injury Severity Characteristics, and Physiological Monitoring during the First Day Post-Injury. *J Neurotrauma*. 2019 Aug 15;36(16):2417-2422. doi: 10.1089/neu.2018.6217. Epub 2019 Apr 23. PMID: 30860434; PMCID: PMC6661910.

Schiffer E, Hauck J. Net-map: collecting social network data and facilitating network learning through participatory influence network mapping. *Field Methods*. 2010;22:231-49.

Schiffer F, Johnston AL, Ravichandran C, Polcari A, Teicher MH, Webb RH, Hamblin MR. Psychological benefits 2 and 4 weeks after a single treatment with near infrared light to the forehead: a pilot study of 10 patients with major depression and anxiety. *Behav Brain Funct*. 2009;5:46.

Seel RT, Macciocchi S, Kreutzer JS. Clinical considerations for the diagnosis of major depression after moderate to severe TBI. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25(2):99-112.

Segato L, Andrade A, Vasconcellos DIC, Matias TS, Rolim MK. Ocorrência e controle do estresse em gestantes sedentárias e fisicamente ativas- v20i1. 6062. *Rev Educ Fis*. 2009;20(1):121-9.

Sequeira C. *Cuidar de idosos dependentes*. Coimbra: Quarteto Editora, 2007.)

Sherman LE, Rudie JD, Pfeifer JH, Masten CL, McNealy K, Dapretto M. Development of the default mode and central executive networks across early adolescence: a longitudinal study. *Dev Cogn Neurosci*. 2014;10:148-59.

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.

Singh KD, Fawcett IP. Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. *Neuroimage*. 2008;41(1):100-12.

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.

Smith DH, Meaney DF, Shull WH. Diffuse axonal injury in head trauma. *J Head Trauma Rehabil*. 2003;18:307-16.

Sompol P, Xu Y, Ittarat W, Daosukho C, St Clair D. NF-kappa B-associated MnSOD induction protects against beta-amyloid-induced neuronal apoptosis. *J Mol Neurosci*. 2006;29:279-88.

Strangman GE, Zhang Q, Li Z. Scalp and skull influence on near infrared photon propagation in the Colin27 brain template. *NeuroImage*. 2014;85:136-49.

Stuss DT, Winocur G, Robertson IH. Cognitive neurorehabilitation. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2008.

Su E, Bell M. Diffuse axonal injury. In: Laskowitz D, Grant G, editors. Translational research in traumatic brain injury. Boca Raton: CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016.

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.

The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. *Age. J Neurotrauma*. 2000;17(6-7):573-81.

Tomei G, Sganzerla E, Spagnoli D, Guerra P, Lucarini C, Gaini SM, Villani R. Posttraumatic diffuse cerebral lesions. Relationship between clinical course, CT findings and ICP. *J Neurosurg Sci*. 1991;35(2):61-7.

U.S. Food and Drug Administration. Class II special controls guidance document: low level laser system for aesthetic use - guidance for industry and FDA staff [internet]. 2011. [acesso em: 2017 nov. 10]. Disponível em: <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm251260.htm#5>.

van Reekum R, Bolago I, Finlayson MA, Garner S, Links PS. Psychiatric disorders after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 1996;10(5):319-27.

Vargas E, Barrett DW, Saucedo CL, Huang LD, Abraham JA, Tanaka H, Haley AP, Gonzalez-Lima F. Beneficial neurocognitive effects of transcranial laser in older adults. *Lasers Med Sci.* 2017;32(5):1153-62

Vieira RC, Paiva WS, de Oliveira DV, Teixeira MJ, de Andrade AF, de Sousa RM. Diffuse Axonal Injury: Epidemiology, Outcome and Associated Risk Factors. *Front Neurol.* 2016;7:178.

Vieira RC, Paiva WS, de Oliveira DV, Teixeira MJ, de Andrade AF, de Sousa RM. Diffuse Axonal Injury: Epidemiology, Outcome and Associated Risk Factors. *Front Neurol.* 2016;7:178

Villamar MF, Portilla AS, Fregni F, Zafonte R. Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Neuroplasticity in Traumatic Brain Injury. *Neuromodulation.* 2012;15(4):326-38.

Wan S, Parrish JA, Anderson RR, Madden M. Transmittance of nonionizing radiation in human tissues. *Photochem Photobiol.* 1981;34:679-81.

Wang H, Duan G, Zhang J. Clinical features and CT diagnostic criteria for diffuse axonal brain injury. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1996;34(4):229-31

Wang W, Zhang H, Lee DH, Yu J, Cheng T, Hong M, Jiang S, Fan H, Huang X, Zhou J, Wang J. Using functional and molecular MRI techniques to detect neuroinflammation and neuroprotection after traumatic brain injury. *Brain Behav Immun.* 2017;64:344-53.

Whelan HT, Smits RL, Jr, Buchman EV, Whelan NT, Turner SG, Margolis DA, Cevenini V, Stinson H, Ignatius R, Martin T, Cwiklinski J, Philippi AF, Graf WR, Hodgson B, Gould L, Kane M, Chen G, Caviness J. Effects of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *J Clin Laser Med Surg.* 2001;19:305-14.

Willer B, Ottenbacher KJ, Coad ML. The Community Integration Questionnaire: a comparative examination. *Am J Phys Med Rehabil.* 1994; 73(2):103-11.

Wilson L, Boase K, Nelson LD, Temkin NR, Giacino JT, Markowitz AJ, Maas A, Menon DK, Teasdale G, Manley GT. A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. *J Neurotrauma.* 2021;38(17):2435-46.

Wu Q, Huang Y-Y, Dhital S, Sharma SK, Chen AC-H, Whalen MJ, Hamblin MR. Low level laser therapy for traumatic brain injury. *SPIE Proc.* 2010;7552:755206-8.

Xuan W, Agrawal T, Huang L, Gupta GK, Hamblin MR. Low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice increases brain derived neurotrophic factor (BDNF) and synaptogenesis. *J Biophotonics.* 2015;8:502-11.

Xuan W, Vatansever F, Huang L, Hamblin MR. Transcranial low-level laser therapy enhances learning, memory, and neuroprogenitor cells after traumatic brain injury in mice. *J Biomed Opt.* 2014;19:108003.

APÊNDICES

Apêndice A - Publicações



Journal of Neurological Disorders

dos Santos, et al., J Neurol Disord 2016, 4:5
DOI: 10.4172/2329-6895.1000294

Commentary

Open Access

The Current Role of Non-invasive Treatments in Traumatic Brain Injury

Joao Gustavo Rocha Peixoto dos Santos¹, Wellington Silva Paiva and Manoel Jacobsen Teixeira

Division of Neurosurgery, University of Sao Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

Corresponding author: Joao Gustavo Rocha Peixoto dos Santos, Division of Neurosurgery, University of Sao Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil, Tel: 55 11 3091-3116; E-mail: joao_gustavo@icloud.com

Rec date: Aug 13, 2016; **Acc date:** Aug 24, 2016; **Pub date:** Aug 24, 2016

Copyright: © 2016 dos Santos JGRP, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Due to the morbidity associated with traumatic brain injury (TBI), it is essential to have a rehabilitation plan, preferably multi-professional, to obtain the maximum degree of recovery of neurological and neuropsychological functions. Three types of non-invasive treatment techniques have been studied in patients with TBI and shown promising: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), the transcranial direct current stimulation (tDCS), and transcranial Led Therapy. The displayed data of this article implies that these non-invasive techniques can be used as an effective therapeutic approach to increase brain function in neurocognitive disorders and are a promising treatment for traumatic brain injury patients.

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed.gov

Advanced

Search

User Guide

Search results

Save

Email

Send to

Display options

Change format

Comment > Arq Neuropsiquiatr. 2018 Oct;76(10):724-725. doi: 10.1590/0004-282X20180113.

Diffuse axonal injury: diffusion tensor imaging and cognitive outcome

João Gustavo Rocha Peixoto Dos Santos¹, João Paulo Souza de Casto¹, Manoel Jacobsen Teixeira¹, Almir Ferreira de Andrade¹, Wellington Silva Paiva¹

Affiliations + expand

PMID: 30427516 DOI: 10.1590/0004-282X20180113

Free article

No abstract available

FULL TEXT LINKS

free full text available at Scielo.org


ACTIONS


Cite

Favorites

SHARE




National Library of Medicine
 National Center for Biotechnology Information



[Advanced](#)
[User Guide](#)

Search results

[Review](#) > [Med Devices \(Auckl\)](#). 2018 Apr 26;11:139-146. doi: 10.2147/MDER.S155356.
 eCollection 2018.

Transcranial light-emitting diode therapy for neuropsychological improvement after traumatic brain injury: a new perspective for diffuse axonal lesion management

João Gustavo Rocha Peixoto Dos Santos ¹, Wellingson Silva Paiva ¹, Manoel Jacobsen Teixeira ¹

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 29731669 PMCID: [PMC5927185](#) DOI: [10.2147/MDER.S155356](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

The cost of traumatic brain injury (TBI) for public health policies is undeniable today. Even patients who suffer from mild TBI may persist with cognitive symptoms weeks after the accident. Most of them show no lesion in computed tomography or conventional magnetic resonance imaging, but microstructural white matter abnormalities (diffuse axonal lesion) can be found in diffusion tensor imaging. Different brain networks work together to form an important part of the cognition process, and they can be affected by TBI. The default mode network (DMN) plays an important central role in normal brain activities, presenting greater relative deactivation during more cognitively demanding tasks. After deactivation, it allows a distinct network to activate. This network (the central executive network) acts mainly during tasks involving executive functions. The salience network is another network necessary for normal executive function, and its activation leads to deactivation of the DMN. The use of red or near-infrared (NIR) light to stimulate or regenerate tissue is known as photobiomodulation. It was discovered that NIR (wavelength 800-900 nm) and red (wavelength 600 nm) light-emitting diodes (LEDs) are able to penetrate through scalp and skull and have the potential to improve the subnormal, cellular activity of compromised brain tissue. Based on this, different experimental and clinical studies were done to test LED therapy for TBI, and promising results were found. It leads us to consider developing different approaches to maximize the positive effects of this therapy and improve the quality of life of TBI patients.

Keywords: diffuse axonal injury; low-level light therapy; neurologic manifestations; post-concussion syndrome; quality of life; traumatic brain injuries.

FULL TEXT LINKS



ACTIONS



SHARE



PAGE NAVIGATION

< [Title & authors](#)

[Abstract](#)

[Conflict of interest statement](#)

[Similar articles](#)

[References](#)

[Publication types](#)

[Related information](#)

[LinkOut - more resources](#)

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed.gov

Advanced User Guide

Search

Search results

[Save](#) [Email](#) [Send to](#) [Display options](#)
[Trials](#). 2018 Apr 24;19(1):249. doi: 10.1186/s13063-018-2632-5.

Effects of transcranial LED therapy on the cognitive rehabilitation for diffuse axonal injury due to severe acute traumatic brain injury: study protocol for a randomized controlled trial

João Gustavo Rocha Peixoto Dos Santos ¹, Ana Luiza Costa Zaninotto ², Renato Amaro Zângaro ³, Ana Maria Costa Carneiro ⁴, Iuri Santana Neville ⁵, Almir Ferreira de Andrade ⁵, Manoel Jacobsen Teixeira ⁵, Wellington Silva Paiva ⁵

Affiliations + expand

PMID: 29690927 PMCID: PMC5916588 DOI: 10.1186/s13063-018-2632-5

[Free PMC article](#)

Abstract

Background: Photobiomodulation describes the use of red or near-infrared light to stimulate or regenerate tissue. It was discovered that near-infrared wavelengths (800-900 nm) and red (600 nm) light-emitting diodes (LED) are able to penetrate through the scalp and skull and have the potential to improve the subnormal cellular activity of compromised brain tissue. Different experimental and clinical studies were performed to test LED therapy for traumatic brain injury (TBI) with promising results. One of the proposals of this present study is to develop different approaches to maximize the positive effects of this therapy and improve the quality of life of TBI patients.

Methods/design: This is a double-blinded, randomized, controlled trial of patients with diffuse axonal injury (DAI) due to a severe TBI in an acute stage (less than 8 h). Thirty two patients will be randomized to active coil helmet and inactive coil (sham) groups in a 1:1 ratio. The protocol includes 18 sessions of transcranial LED stimulation (627 nm, 70 mW/cm², 10 J/cm²) at four points of the frontal and parietal regions for 30 s each, totaling 120 s, three times per week for 6 weeks, lasting 30 min. Patients will be evaluated with the Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) before stimulation and 1, 3, and 6 months after the first stimulation. The study hypotheses are as follows: (1) transcranial LED therapy (TCLT) will improve the cognitive function of DAI patients and (2) TCLT will promote beneficial hemodynamic changes in cerebral circulation.

Discussion: This study evaluates early and delayed effects of TCLT on the cognitive rehabilitation for DAI following severe acute TBI. There is a paucity of studies regarding the use of this therapy for cognitive improvement in TBI. There are some experimental studies and case series presenting interesting results for TBI cognitive improvement but no clinical trials.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, [NCT03281759](#). Registered on 13 September 2017.

Keywords: Brain diseases; Brain injuries; Central nervous system diseases; Craniocerebral trauma; Diffuse axonal injury; Low-level light therapy; Nervous system diseases; Neurologic manifestations; Quality of life; Trauma.

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

[Cite](#)
[Favorites](#)

SHARE



PAGE NAVIGATION

[Title & authors](#)
[Abstract](#)
[Conflict of interest statement](#)
[Figures](#)
[Similar articles](#)
[Cited by](#)
[References](#)
[Publication types](#)
[MeSH terms](#)
[Associated data](#)
[Related information](#)
[LinkOut - more resources](#)

Apêndice B - Mídia e TV

26/12/2020

Luz poderá recuperar pacientes com traumatismo cranioencefálico grave – Jornal da USP

AO VIVO >> RÁDIO USP SP >> RÁDIO

PODCASTS

RÁDIO USP

TV USP

JORNAL DA USP



Home > Ciências > Ciências da Saúde > Luz poderá recuperar pacientes com traumatismo cranioencefálico grave

Ciências da Saúde - 21/02/2019

Luz poderá recuperar pacientes com traumatismo cranioencefálico grave

Terapia consiste na aplicação de laser, emitido por diodos instalados em um capacete, para estimular a recuperação do tecido cerebral lesionado

Por **Luiza Caires**

Editoriais: Ciências da Saúde - URL Curta: jornal.usp.br/?p=225083

FACEBOOK

Foto: Erika Gutierrez/Flickr-CC

Pesquisadores da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) estão desenvolvendo um método para reabilitar as funções cognitivas em

pacientes com traumatismo cranioencefálico grave, vítimas de acidentes ou violência. A terapia consiste na aplicação de laser, emitido por diodos instalados em um capacete, para promover a recuperação do tecido cerebral.

Diferentes terapias com uso de luz, reunidas sob o termo fotobiomodulação, já vêm sendo aplicadas para problemas diversos de saúde – de lesões ortopédicas e fibromialgia a Alzheimer e depressão –, qualquer doença em que se deseja promover ou inibir certas funções celulares, ou seja, modular estas funções. No caso do traumatismo, o objetivo é estimular a regeneração de neurônios lesionados.

Diodos emissores de luz (LED, na sigla em inglês) são capazes de penetrar no couro cabeludo e no crânio e têm potencial de melhorar a atividade celular do tecido cerebral comprometido. Experimentos já foram realizados em outros centros de pesquisa para testar a terapia LED no traumatismo cranioencefálico, com resultados promissores. O que os pesquisadores da FMUSP buscam agora é dar um passo além, desenvolvendo diferentes abordagens para maximizar os efeitos positivos dessa terapia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.



O médico neurocirurgião João Gustavo dos Santos – Foto: Arquivo pessoal do pesquisador

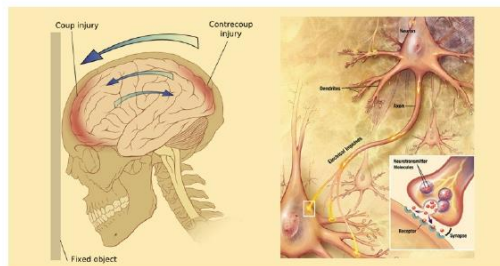
Uma das apostas é iniciar a terapia mais precocemente, na fase aguda da lesão. Até o momento, a terapia tem sido adotada apenas na recuperação em fase crônica de pacientes, isto é, meses após a ocorrência. "Nosso estudo parte das primeiras experiências com a técnica iniciadas por Margaret Naeser, em Boston. Ela começou a fazer o tratamento para traumas leves na fase tardia, seis meses após o trauma, para tentar melhorar a funcionalidade dos pacientes, e teve bons resultados. Então pensamos em testar como seria na fase aguda e em casos graves", conta o médico neurocirurgião João Gustavo R. P. dos Santos, pesquisador da FMUSP.

26/12/2020

Luz poderá recuperar pacientes com traumatismo craniocéfálico grave – Jornal da USP

Assim, o estudo analisará pacientes que sofreram um trauma grave que sejam admitidos em até 8 horas após o acidente. “Essa admissão hospitalar poucas horas após o trauma diminui o acontecimento de eventos que poderiam confundir os resultados”, explica o médico.

Além disso, os pacientes incluídos no estudo devem apresentar sintomas de lesão axonal difusa, que consiste em danos aos axônios do neurônio no interior da bainha de mielina (ver imagem), resultando em uma degeneração grave da substância branca do cérebro. Isso porque os axônios, que constituem a substância branca, são as vias de transmissão dos impulsos nervosos entre os neurônios.



Traumatismo craniocéfálico e as partes do neurônio – Imagens: Patrick J. Lynch via Wikimedia Commons e US National Institutes of Health

A lesão axonal difusa está relacionada a eventos que provocam aceleração e desaceleração do crânio, ou seja, quando há interrupção brusca da movimentação do cérebro, como ocorre em acidentes de carro ou quedas maior de altura. Nos traumas graves, que levam à inconsciência e ao coma, e que não possam ser atribuídos a hematomas (acúmulo de sangue no cérebro ou entre o cérebro e crânio), nem ao câncer cerebral, é praticamente certo que haja lesão axonal difusa, que é difícil de tratar. “Hoje, em toda medicina, ainda não temos nenhum tratamento para a lesão axonal difusa, que é uma das patologias associadas ao trauma craniocéfálico. Tudo que se faz é, literalmente, ‘esperar e ver’ como ela vai progredir, como o próprio organismo fará a recuperação”, afirma o pesquisador.



Paciente recebe terapia LED transcraniana no Hospital das Clínicas – Foto: Cedida pelo pesquisador

O tratamento proposto no ensaio clínico prevê 18 sessões de estimulação por LED em pontos específicos do crânio durante seis semanas. A ideia é que os pacientes sejam avaliados quanto ao seu nível de consciência antes da estimulação e também depois de um mês, de três e de seis meses após a primeira estimulação.

Espera-se que a terapia de LED transcraniana melhore a função cognitiva dos pacientes, além de promover mudanças benéficas para a circulação sanguínea.

A luz que cura

O efeito regenerador da luz foi descoberto por acaso em um experimento com ratos que visava tratar tumores. Percebeu-se que o laser, na verdade, promovia a cicatrização dos ferimentos nos roedores. Ao investigarem por que isso acontecia, estudos posteriores demonstraram que, em intensidade e tempo adequados, a luz é capaz de aumentar a oxigenação das mitocôndrias, as usinas de produção de energia nas células, e assim acelerar o processo de regeneração dos tecidos.

26/12/2020

Luz poderá recuperar pacientes com traumatismo craniocéfálico grave – Jornal da USP

Duplo-cego, randomizado, controlado

Para aumentar o nível de confiabilidade dos resultados, o experimento é feito dentro da metodologia duplo-cego, randomizado e controlado. Confira no infográfico a seguir como funciona.

Entenda o que é o ensaio clínico



Arte: Thais H. Santos com imagens FlatIcon / Jornal da USP

Infográfico com consultoria científica de Patrícia Nolasco (FMUSP) e Willian Lopes (FMRP)

Publicações

A preparação do ensaio clínico já resultou na publicação, por parte do grupo, de quatro artigos científicos:

- *The Current Role of Non-invasive Treatments in Traumatic Brain Injury;*
- *Effects of transcranial LED therapy on the cognitive rehabilitation for diffuse axonal injury due to severe acute traumatic brain injury: study protocol for a randomized controlled trial;*
- *Transcranial light-emitting diode therapy for neuropsychological improvement after traumatic brain injury: A new perspective for diffuse axonal lesion management;*
- *Diffuse axonal injury: Diffusion tensor imaging and cognitive outcome.*

Conforme as recomendações de grupo internacional voltado à publicação de ensaios clínicos com qualidade, o Consort – Consolidated Standards of Reporting Trials, antes de qualquer ensaio clínico

26/12/2020

Luz poderá recuperar pacientes com traumatismo cranioencefálico grave – Jornal da USP
 ser executado, deve ser registrado na plataforma on-line do site Clinical Trials. Seguindo tais
 diretrizes de qualidade, o trabalho dos pesquisadores se encontra [disponível neste link](#).

Luiza Caires

Mais informações: e-mail joao.gustavo.rps@gmail.com com João Gustavo dos Santos

**AJUDE A USP A AUMENTAR SUAS
 PESQUISAS CONTRA A COVID-19**
 CONHEÇA O PROGRAMA USP VIDA E VEJA COMO FAZER SUA DOAÇÃO



Política de uso

A reprodução de matérias e fotografias é livre mediante a citação do Jornal da USP e do autor. No caso dos arquivos de áudio, deverão constar dos créditos a Rádio USP e, em sendo explicitados, os autores. Para uso de arquivos de vídeo, esses créditos deverão mencionar a TV USP e, caso estejam explicitados, os autores. Fotos devem ser creditadas como USP Imagens e o nome do fotógrafo.

JORNAL DA USP



Sugestões de reportagens

Tem sugestões de reportagens ou deseja divulgar sua pesquisa, preencha nosso formulário e aguarde nosso contato.

Fale conosco

Dúvidas, sugestões, elogios, reclamação, entre em contato conosco.

Número Internacional Normalizado para Publicações Seriadas: *International Standard Serial Number*
 ISSN - 2525-6009

Política de uso

A reprodução de matérias e fotografias é livre mediante a citação do Jornal da USP e do autor. No caso dos arquivos de áudio, deverão constar dos créditos a Rádio USP e, em explicitados, os autores. Para uso de arquivos de vídeo, esses créditos deverão mencionar a TV USP e, caso estejam explicitados, os autores. Fotos devem ser creditadas com Imagens e o nome do fotógrafo.

Expediente

PARCERIAS:



© 2019 - Universidade de São Paulo

EDITORIAS

- _____ Ciências
- _____ Cultura
- _____ Atualidades

Entrevista à rede Record de Televisão

“Luz que pode melhorar a qualidade de vida de pacientes com traumatismo craniano”

