

Rafael Lisboa de Souza

**LADO DA MIDRÍASE PUPILAR É UM PREDITOR
INDEPENDENTE DO PROGNÓSTICO COGNITIVO EM
PACIENTES VÍTIMAS DE TRAUMATISMO
CRANIOENCEFÁLICO GRAVE**

Dissertação de mestrado apresentada à
Coordenação do Programa de Pós-
graduação em Neurociências –
PPGNC, do Centro de Ciências
Biológicas - CCB, da Universidade
Federal de Santa Catarina – UFSC,
como requisito parcial para obtenção
do grau de Mestre em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Roger Walz

Florianópolis
2013

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Souza, Rafael Lisboa de

Lado da midriase pupilar é um preditor independente do prognóstico cognitivo de pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico grave [dissertação] / Rafael Lisboa de Souza ; orientador, Roger Walz - Florianópolis, SC, 2013. 52 p. ; 21cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

Inclui referências


1. Neurociências. 2. Traumatismo Cranioencefálico. 3. Alteração Pupilar. 4. Cognição. I. Walz, Roger. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. III. Título.

RAFAEL LISBOA DE SOUZA

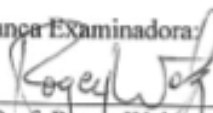
**“LADO DA MIDRIASE PUPILAR É UM PREDITOR
INDEPENDENTE DO PROGNÓSTICO COGNITIVO EM
PACIENTES VÍTIMAS DE TRAUMATISMO
CRANIOENCEFÁLICO GRAVE”**


Esta dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do Grau de Mestre em Neurociências na área de Neuropsicobiologia no Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina


Florianópolis, 20 de fevereiro de 2013.



Prof. Ana Lúcia Severo Rodrigues
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:


Prof. Roger Walz
Orientador - UFSC


Prof. Ana De Paul
Membro externo


Dr. Ricardo Guarnieri
Membro - UFSC


Prof. Rodrigo Bairy Leal
Membro - UFSC

Dedico esse trabalho aos meus pais
João Maria de Souza e Ercília Lisboa
de Souza.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes e seus familiares que contribuíram com a realização deste trabalho.

À minha mãe, Ercília Lisboa de Souza, pelo incentivo e dedicação para que a educação do filhos se tornasse prioridade em meio a tantas necessidades.

À minha esposa, Laura Cristina da Silva, pelo exemplo de talento, dedicação e caráter que à levaram, por mérito, dos bancos escolares à professora desta Universidade.

Agradeço ao Professor Roger Walz por oportunizar, motivar e ensinar aos seus alunos os caminhos da ciência.

Às neuropsicólogas Maria Emília Rodrigues de Oliveira Thaís e Gisele Cavallazzi pela inestimável contribuição, ao terem realizado a avaliação cognitiva dos pacientes e controles deste estudo.

Aos acadêmicos de medicina, Angélica Luciana Nau e Gabriel Martins Rodrigues pela árdua tarefa de coleta de dados dos prontuários médicos.

Por fim, agradeço aos professores do Programa de Pós-graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina pela valorosa contribuição em minha formação, inserindo-me no Universo da Ciência que estuda uma das maravilhas da natureza: o Sistema Nervoso.

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e não na vitória propriamente dita”

Mahatma Gandhi

RESUMO

Justificativa: O traumatismo cranioencefálico (TCE) é um dos principais problemas de saúde no mundo, especialmente entre adultos jovens. Tem sido denominado epidemia silenciosa pela falta de conhecimento da sociedade sobre a magnitude da doença, associada a elevadas taxas de mortalidade e morbidade, resultando em alterações das funções cognitivas, como memória e pensamento abstrato, que diminuem significativamente a qualidade de vida do paciente e seus familiares. **Objetivos:** Investigar a associação entre o lado da midríase pupilar e o desempenho cognitivo tardio em pacientes com TCE grave. **Desenho do estudo:** Neste estudo nós avaliamos de maneira prospectiva 51 pacientes com TCE grave, em média 3 (DP \pm 1.8) anos após hospitalização, correlacionando a alteração das pupilas com o desempenho cognitivo. A coleta de dados incluiu as variáveis demográficas, clínicas, radiológicas, neurocirúrgicas e laboratoriais da hospitalização. **Métodos:** Nós comparamos o desempenho cognitivo (16 testes cognitivos) de pacientes com TCE grave (ECG \leq 8, idade média 34 ± 13 anos, 84% homens) admitidos com pupilas isocóricas (PI, n = 28), midríase esquerda (ME, n = 10), midríase direita (MD, n = 9), e controles (n = 26) pareados para idade, sexo e anos de estudo (média 9 ± 5 anos). **Resultados:** Pacientes e controles demonstraram escores similares nos quatro WAIS-III sub-testes investigados. Em comparação com controles, pacientes com ME obtiveram menores escores nos testes Fluência Categórica e Fluência de Letras, e pacientes com PI em Fluência Categórica. Pacientes com ME apresentaram escores menores que os controles em seis (de sete) testes de memória verbal investigados e em dois (de três) testes de memória não-verbal. Pacientes com MD demonstraram menor desempenho que controles em apenas um (de sete) teste de memória verbal e um (de três) teste de memória não-verbal. Pacientes com PI apresentaram menores escores que controles em três (de sete) testes de memória verbal e em um (de três) teste de memória não-verbal. Pupilas Isocóricas/Midríase Direita foram 3.5 a 9 vezes mais associadas com baixo desempenho (< percentil 10 dos controles) em 5 dos 16 testes cognitivos investigados. Midríase Esquerda foi 6 a 15 vezes mais associada com baixo desempenho em 10 dos 16 testes cognitivos avaliados. Os resultados encontrados não aconteceram em decorrência de diferenças na idade, Escala de Coma de Glasgow, classificação tomográfica de Marshall, presença de trauma associado, sexo e anos de educação. **Conclusão:** O lado da alteração

pupilar é um preditor independente do prognóstico cognitivo tardio em pacientes vítimas de TCE grave.

Palavras chave: exame pupilar, traumatismo cranioencefálico, cognição, prognóstico.

ABSTRACT

Justification: Traumatic brain injury (TBI) is a major health problem worldwide, especially among young adults. It has been called the silent epidemic because of the lack of recognition of the society on the magnitude of the disease, associated with high mortality and morbidity, resulting in several cognitive changes such as memory and abstract thinking, that significantly impair quality of life of patients and their families. **Objectives:** The aim of this study was to investigate the association between the side of pupil mydriasis and the long-term cognitive performance in patients with severe TBI. **Study design:** In this study we evaluated prospectively 51 patients with severe TBI on average 3 (SD \pm 1.8) years after hospitalization, correlating the change of pupils with cognitive performance. Data collection included demographic, clinical, radiological, neurosurgical and laboratorial variables at hospitalization. **Methods:** We compared the cognitive performance (16 cognitive tests) of patients with severe TBI (CGS \leq 8, mean age 34 ± 13 years, 84% male) admitted with isochoric pupils (IP, n = 28), left mydriasis (LM, n = 10), right mydriasis (RM, n = 9) and controls (n = 26) matched for age, sex and education level (mean 9 ± 5 years). Patients were evaluated in mean 3 (SD \pm 1.8) years after hospitalization. **Results:** Patients and controls showed similar scores in the four WAIS-III investigated sub-tests. In comparison with controls, LM patients had lower scores in Letters and Category Fluency scores, and IP patients in Category Fluency. LM patients had lower scores than controls in six (of seven) investigated verbal memory tests and two (of three) non-verbal memory tests. RM patients had lower performance than controls in only one (of seven) verbal memory tests and one (of three) non-verbal memory tests. IP patients showed lower scores than controls in three (of seven) verbal memory tests and one (of three) non-verbal tests. IP/RM patients were 3.5 to 9 times more associated with significant impairment ($<$ percentile 10 of controls) in 5 of 16 investigated cognitive tests. LM was 6 to 15 times more associated with significant impairment in 10 of 16 cognitive tests. The observed associations were not due to imbalances in age, CGS, admission Marshall CT classification, associated trauma, gender or education. **Conclusion:** The side of pupil abnormality is an independent predictor of the long-term cognitive prognosis in severe traumatic brain injured patients. **Keywords:** pupillary examination; traumatic brain injury; cognition; prognosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismos fisiopatológicos do TCE.....	22
Figura 2 – Herniação transtentorial e compressão do nervo oculomotor (determinante da dilatação pupilar).....	24
Figura 3 - Curso da amostra para avaliação neuropsicológica.....	27
Figura 4 – Linguagem e WAIS-III sub-testes de controles e pacientes, de acordo com o exame das pupilas (escores).....	36
Figura 5 – Testes de Memória Não Verbal de controles e pacientes, de acordo com o exame das pupilas (escores)	37
Figura 6 – Testes de Memória Verbal de controles e pacientes, de acordo com o exame das pupilas (escores)	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Domínios cognitivos e respectivos testes neuropsicológicos.	29
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis clínicas, demográficas, radiológicas, laboratoriais e neurocirúrgicas de todos os pacientes elegíveis para o estudo.....	33
Tabela 2 - Variáveis clínicas, demográficas, radiológicas, laboratoriais e neurocirúrgicas, de acordo com exame das pupilas	34
Tabela 3 – Associação entre o exame das pupilas dos pacientes com TCE e desempenho baixo nos testes cognitivos(< percentil 10 dos controles).....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	CENTRO PARA O CONTROLE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS
CeNAp	CENTRO DE NEUROCIÊNCIAS APLICADAS
ECG	ESCALA DE COMA DE GLASGOW
GOS	GLASGOW OUTCOME SCALE
HGCR	HOSPITAL GOVERNADOR CELSO RAMOS
HSA	HEMORRAGIA SUB-ARACNOÍDEA
IMPACT	INTERNATIONAL MISSION ON PROGNOSIS AND ANALYSIS OF CLINICAL TRIALS IN TRAUMATIC BRAIN INJURY
LM	LOGICAL MEMORY
MRCRASH	MEDICAL RESEARCH COUNCIL CORTICOSTEROID RANDOMISATION AFTER SIGNIFICANT HEAD INJURY
RAVLT	REY AUDITORY VERBAL LEARNING TEST
TC	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO
TCE	TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO
UFSC	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
UTI	UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
VR	VISUAL REPRODUCTION
VRRec	VISUAL REPRODUCTION RECOGNITION
WAIS	WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE
WMS	WECHSLER MEMORY SCALE

SUMÁRIO

I	REFERENCIAL TEÓRICO	21
I.1	INTRODUÇÃO	21
I.1.1	Definição de traumatismo cranioencefálico (TCE)	21
I.1.2	Epidemiologia do TCE	21
I.1.3	Fisiopatologia do TCE	21
I.1.4	Classificação e gravidade do TCE	22
I.1.5	Prognóstico no TCE	22
I.2	JUSTIFICATIVA	25
II	OBJETIVO	25
III	MÉTODOS	25
III.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	25
III.2	PARTICIPANTES	26
III.3	VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS	27
III.4	AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	28
III.5	ASPECTOS ÉTICOS	31
III.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
IV	RESULTADOS	33
IV.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA	33
IV.2	TESTES DE LINGUAGEM E WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE-III SUB-TESTES	36
IV.3	TESTES DE MEMÓRIA NÃO-VERBAL: VISUAL REPRODUCTION I, VISUAL REPRODUCTION II E VISUAL REPRODUCTION RECOGNITION	36
IV.4	TESTES DE MEMÓRIA VERBAL: REY AUDITORY VERBAL LEARNING TEST (TOTAL, RETENTION, DELAYED E RECOGNITION) E WECHSLER MEMORY SCALE-III (LOGICAL MEMORY FIRST RECALL, LOGICAL MEMORY I E LOGICAL MEMORY II)	37
IV.5	ASSOCIAÇÃO ENTRE DÉFICIT COGNITIVO E EXAME DAS PUPILAS	38
V	DISCUSSÃO	41
VI	CONCLUSÕES	45
	REFERÊNCIAS	47

I REFERENCIAL TEÓRICO

I.1 INTRODUÇÃO

I.1.1 Definição de traumatismo cranioencefálico (TCE)

Conforme o Centro para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC), traumatismo cranioencefálico é definido como alteração funcional do encéfalo causada por força externa, e manifestada clinicamente por déficits de consciência, memória e crises convulsivas (1).

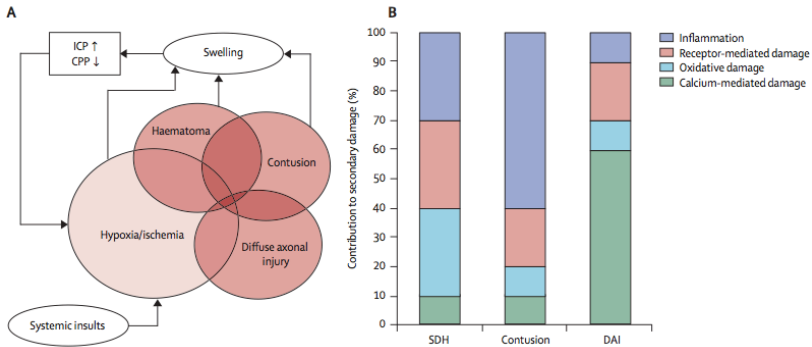
I.1.2 Epidemiologia do TCE

O TCE é um dos principais problemas de saúde pública do mundo, cursando com altas taxas de mortalidade e morbidade, especialmente entre adultos jovens (2-4). Nos Estados Unidos, aproximadamente 1.7 milhões de pessoas sofrem TCE anualmente, resultando em 275 mil hospitalizações e 52 mil mortes (5). Apresenta significativo impacto social e econômico, e dados norte americanos apontam um custo anual direto acima de 60 bilhões de dólares (6).

I.1.3 Fisiopatologia do TCE

A fisiopatologia do TCE, ilustrada na figura1, envolve o dano primário, que resulta de forças externas aplicadas ao crânio, como consequência de impacto direto, movimentos de aceleração e desaceleração, objeto penetrante ou ondas de energia (explosões), levando a formação de hematomas intracranianos, contusões cerebrais e injúria axonal difusa (7). Sobrepostos ao dano primário, encontramos graus variáveis de edema (swelling) e isquemia encefálica, que podem ser potencializados por eventos fisiopatológicos intracranianos e extracranianos, que se desenvolvem durante horas a dias após o trauma e resultam no chamado dano secundário. Esses processos envolvem a elevação da pressão intracraniana, produção de espécies reativas de oxigênio, liberação de neurotransmissores, influxo de cálcio, disfunção mitocondrial e ativação da cascata inflamatória (8, 9).

Figura 1 - Mecanismos fisiopatológicos do TCE



Fonte: Maas et al. Lancet Neurol 2008; 7: 728-41

1.1.4 Classificação e gravidade do TCE

O TCE pode ser classificado de acordo com os mecanismos do trauma, em fechado e penetrante, ou conforme o tipo de lesão, em focal e difuso. Entretanto, a classificação mais importante e utilizada na prática clínica é aquela que se faz pela gravidade do trauma, avaliada pelo nível de consciência através da Escala de Coma de Glasgow (ECG). Esta é baseada na resposta neurológica aos estímulos, mensurada através da abertura ocular, resposta verbal e resposta motora. Pontuação na ECG de 13 a 15 classifica o TCE como leve, 9 a 12 como moderado, e menor ou igual a 8 como grave (9, 10).

1.1.5 Prognóstico no TCE

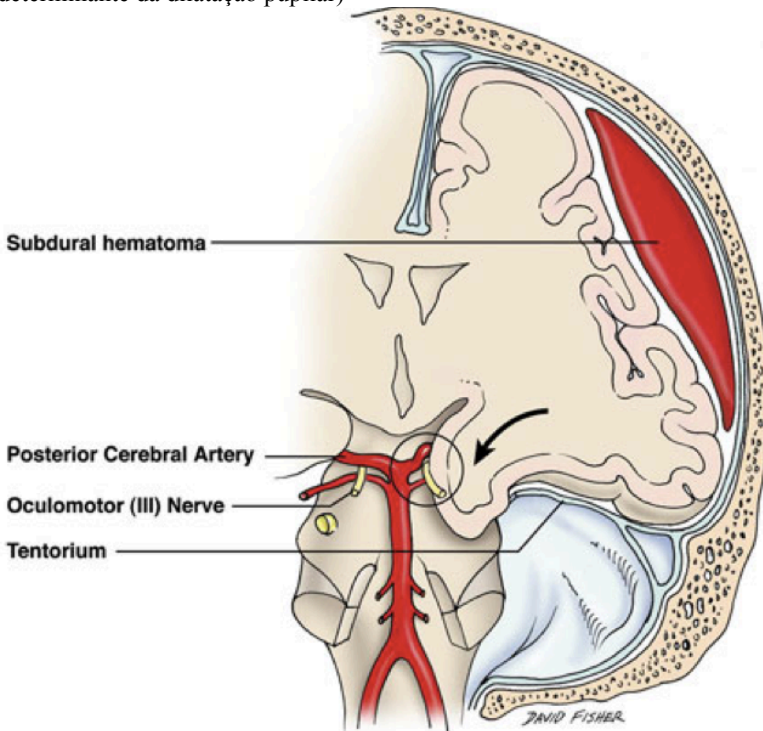
O TCE tem sido denominado epidemia silenciosa, em decorrência do limitado conhecimento da sociedade sobre a doença e seus sintomas, resultando em alterações dos domínios cognitivos, como atenção, memória, linguagem, funções executivas e pensamento abstrato, que podem não estar grosseiramente evidentes, mas determinam comprometimento significativo da qualidade de vida do paciente e seus familiares (11, 12). Embora as taxas de mortalidade ainda permaneçam elevadas, avanços nos níveis de suporte hemodinâmico, respiratório, neurocirurgia e neuroimagem têm aumentado a sobrevivência dos pacientes com TCE grave (2), contribuindo

para o crescimento da prevalência de distúrbios comportamentais e cognitivos secundários ao TCE.

A identificação de variáveis associadas ao prognóstico do paciente com TCE pode auxiliar na tomada de decisões, ajudar a entender a fisiopatologia, e mesmo definir futuros alvos terapêuticos. Modelos estatísticos que combinam as diversas variáveis, relacionadas ao paciente, para prever os resultados clínicos, também chamados modelos prognósticos, têm sido estudados em pesquisas de TCE. O “International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI (IMPACT study)” (3, 13) e o “Medical Research Council Corticosteroid Randomisation after Significant Head Injury (MRC CRASH study)” (14) demonstraram que idade, ECG, anormalidades pupilares, classificação tomográfica de Marshall e glicose sérica são as variáveis mais potentes para prever os resultados, mensurados seis meses após a ocorrência do trauma (15, 16). Pesquisa envolvendo pacientes com TCE grave (2), em nossa população, encontrou resultados semelhantes, corroborando com os estudos “IMPACT” e “MRC CRASH”.

A dilatação da pupila, em pacientes com TCE grave, resulta da compressão do terceiro par craniano (nervo oculomotor), causada pela herniação do uncus e giro hipocampal através da tenda do cerebelo (figura 2). Geralmente, este processo é assimétrico, iniciando-se no lado com maior grau de lesão e edema cerebral, e resultando em dilatação pupilar unilateral, que com aumento progressivo da pressão intracraniana, pode evoluir para midríase bilateral, e se não for rapidamente revertido, para morte encefálica (17). Em estudo prospectivo, do nosso grupo de pesquisa, que incluiu 748 pacientes consecutivos com TCE grave, a mortalidade aumentou, em média, 3 a 11 vezes em pacientes admitidos com midríase unilateral ou bilateral, respectivamente, quando comparado com pacientes apresentando pupilas isocóricas (2). Apesar da herniação transtentorial e consequente dilatação pupilar ser altamente associada com mortalidade, tratamento neurointensivo e neurocirúrgico agressivos determinam para os sobreviventes um resultado clínico relativamente bom, quando avaliado de acordo com a “Glasgow Outcome Scale (GOS)” (18). Entretanto, quando diante de uma apreciação mais detalhada, incluindo avaliações psiquiátrica e neuropsicológica, evidencia-se que as disfunções de comportamento e cognitivas são comuns, causando prejuízo significativo à qualidade de vida dos pacientes com TCE grave (11, 19-23).

Figura 2 – Herniação transtentorial e compressão do nervo oculomotor (determinante da dilatação pupilar)



Fonte: Walsh, F. B. and W. F. Hoyt. *Clinical Neuro-Ophthalmology*, vol. 3, 3rd ed. (Baltimore: Williams & Williams Co., 1969), pp. 2403.

Recentemente, nós demonstramos que após correção para idade e anos de estudo, as variáveis comumente associadas com a mortalidade e resultado funcional (avaliado pela “GOS”) como ECG, classificação tomográfica de Marshall, glicose sérica, e mesmo as alterações das pupilas demonstraram poder limitado para prever o prognóstico cognitivo de longo prazo em pacientes adultos com TCE grave (23). Neste estudo, o exame das pupilas, em pacientes anisocóricos, não foi estratificado de acordo com o lado da herniação transtentorial e dilatação pupilar. Considerando a existência de dominância hemisférica para os diferentes domínios cognitivos, no presente estudo, investigamos se o lado da dilatação pupilar é um fator independente associado com alterações no desempenho cognitivo tardio em pacientes com TCE grave.

I.2 JUSTIFICATIVA

O TCE é a principal causa de morte e incapacidade funcional entre jovens, estando entre os maiores problemas de saúde pública do mundo, com grande impacto social e econômico para nações em todas as faixas de desenvolvimento (5, 6). Um dos principais problemas na abordagem de pacientes com TCE grave reside no fato de ser uma doença bastante difícil de prognosticar, e esforços têm sido feitos para tentar prever a mortalidade e o resultado funcional destes doentes (3, 13, 14, 24). Entretanto, a maioria dos estudos têm avaliado o desfecho através de ferramentas pouco sensíveis para mensurar alterações finas nos domínios cognitivos, que têm grande impacto na qualidade de vida do paciente e seus familiares (11). A identificação de variáveis que se associam com o prognóstico funcional a longo prazo, mensurado através de alterações da cognição, pode constituir importante ferramenta para modelos de predição de resultados, que podem influenciar na tomada de decisões, ajudar no entendimento da fisiopatologia e definir novos alvos terapêuticos.

II OBJETIVO

Investigar a associação entre o lado da alteração nas pupilas (midríase pupilar) e o desempenho cognitivo de longo prazo em pacientes com TCE grave.

III MÉTODOS

III.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo prospectivo, parte do projeto “Neurotrauma: bases fisiopatológicas, prognósticas e tratamento”, do Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAp) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

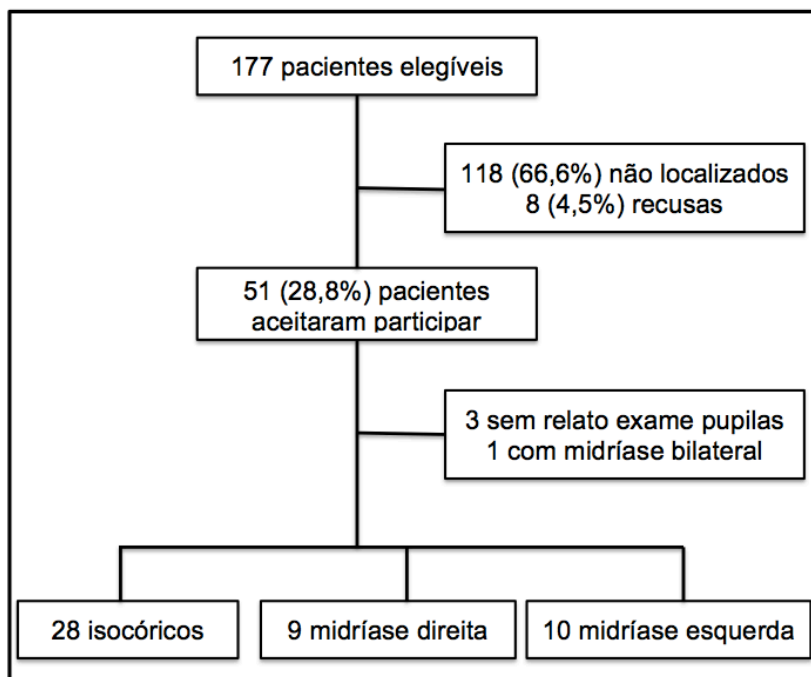
Os critérios de inclusão foram: a) TCE grave, definido pela ECG como pontuação menor ou igual a 8, na admissão ao setor de Emergência, após ressuscitação hemodinâmica; b) Idade maior ou igual a 18 anos; c) residente na região metropolitana de Florianópolis (cerca de 1.000.000 habitantes). Pacientes vítimas de trauma penetrante foram excluídos, devido ao pequeno número de casos e mecanismos fisiopatológicos envolvidos distintos.

Foram coletadas, de forma prospectiva, variáveis demográficas, clínicas, cirúrgicas, radiológicas e laboratoriais da admissão na Emergência, e da admissão na UTI, e os sobreviventes foram submetidos à avaliação neuropsicológica, através de testes cognitivos, após a alta hospitalar.

III.2 PARTICIPANTES

Entre Fevereiro de 2001 e Abril de 2009, um total de 239 pacientes com TCE grave, procedentes da região metropolitana de Florianópolis foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) e incluídos em nosso protocolo de estudo prospectivo (2, 12, 19, 25). O HGCR é um centro de referência terciário para o atendimento de pacientes vítimas de trauma, na região da Grande Florianópolis, que compreende uma população aproximada de 1 milhão de habitantes. Após a alta hospitalar, realizou-se o trabalho de fazer contato com os sobreviventes (n = 181) através de telefone, e-mail e visitas domiciliares, num período entre 1 a 6 anos após o trauma. Aconteceram 3 óbitos após a alta hospitalar e 1 paciente encontrava-se em estado vegetativo persistente. Entre os 177 pacientes elegíveis, 118 (66,6%) não foram localizados e 8 (4,5%) recusaram-se a participar do estudo. Dos 51 (28,8%) pacientes, que aceitaram participar do estudo, 3 não tinham o relato do exame das pupilas anotado no prontuário médico e 1 apresentava midríase bilateral. Assim foram submetidos a avaliação neuropsicológica, 28 pacientes com pupilas isocóricas, 9 pacientes com midríase direita e 10 pacientes com midríase esquerda, entre Março de 2007 e Abril de 2010. O curso de amostragem dos pacientes é sumarizado na figura 3. Para comparação, foram avaliadas pessoas hígdas do ponto de vista neurológico e psiquiátrico, sem história de TCE (Controles, n = 26), pareados para idade, sexo e anos de estudo, que eram acompanhantes de outros pacientes atendidos a nível ambulatorial, e que aceitaram participar do estudo.

Figura 3 - Curso da amostra para avaliação neuropsicológica



III.3 VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

As variáveis coletadas prospectivamente durante admissão hospitalar foram: graduação na ECG após estabilização hemodinâmica e respiratória, sexo, idade, exame das pupilas, glicose sérica, presença de trauma extracraniano, avaliação da tomografia computadorizada de crânio (TC), para presença de hemorragia sub-aracnoídea (HSA) e sua classificação de acordo com Marshall (26) em: Lesão Tipo I = TC normal; Lesão Tipo II = lesões hiperdensas $< 25 \text{ cm}^3$ e ou desvio linha média 0-5 mm com cisternas da base presentes; Lesão Tipo III = cisternas da base ausentes ou comprimidas com desvio de linha média 0-5 mm e ausência de lesão hiperdensa $> 25 \text{ cm}^3$; Lesão Tipo IV = desvio de linha média $> 5 \text{ mm}$ e ausência de hiperdensidades $> 25 \text{ cm}^3$; Lesão Tipo V = qualquer lesão com efeito de massa cirurgicamente evacuada; e Lesão Tipo VI = Lesão hiperdensa $> 25 \text{ cm}^3$ não evacuada cirurgicamente. Durante avaliação neuropsicológica foram coletadas as

seguintes variáveis: dominância manual antes do TCE e anos de educação no tempo da avaliação cognitiva. O exame das pupilas foi documentado pelo médico na admissão da emergência e ou pelo médico intensivista na admissão da UTI. De acordo com o exame das pupilas os pacientes foram classificados como isocóricos (PI, n = 28), anisocóricos com midríase direita (MD, n = 9) e anisocóricos com midríase esquerda (ME, n = 10).

III.4 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação neuropsicológica foi realizada por psicólogo especializado em neuropsicologia clínica, que não tinha conhecimento das variáveis clínicas, radiológicas, neurocirúrgicas e laboratoriais dos pacientes. Isto ocorreu em média 3 (DP \pm 1.7) anos após o trauma, variando entre 1 e 6 anos. Cada paciente foi avaliado individualmente, no ambulatório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. O tempo para completar avaliação foi 76 (\pm 11) minutos para os controles e 80 (\pm 18) minutos para os pacientes ($p = 0.23$). A bateria de testes cognitivos realizados foi determinada de acordo com a literatura e incluíram (Quadro 1): Fluência Fonética e Fluência Semântica (27); Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT) (28); Escala de Memória de Wechsler III (WMS-III), sub-testes Memória Lógica primeira evocação (LM 1 recall) , Memória Lógica I (LM I), Memória Lógica II (LM II), Reprodução Visual I (VR I), Reprodução Visual II (VR II) e Reprodução Visual Reconhecimento (VR Rec) (29); e Escala de Inteligência para Adulto de Wechsler III (WAIS-III), sub-testes números, semelhanças, vocabulário e cubos (30).

Quadro 1 – Domínios cognitivos e respectivos testes neuropsicológicos

Domínio Cognitivo	Teste Neuropsicológico	Referência
Memória	WMS-III Memória Lógica primeira evocação(LM 1 recall)	Wechsler, 1997
	WMS-III Memória Lógica I (LM I)	Wechsler, 1997
	WMS-III Memória Lógica II (LM II)	Wechsler, 1997
	WMS-III Reprodução Visual I (VR I)	Wechsler, 1997
	WMS-III Reprodução Visual II (VR II)	Wechsler, 1997
	WMS-III Reprodução Visual Reconhecimento (VR Rec)	Wechsler, 1997
	RAVLT – Total	Lezak, 2004
	RAVLT – Retention	Lezak, 2004
	RAVLT – Delayed	Lezak, 2004
	RAVLT – Recognition	Lezak, 2004
Atenção, concentração, controle mental	WAIS-III – Números (Digit Span)	Wechsler, 2004
Linguagem	Fluência Semântica (Category Fluency)	Lezak, 2004
	Fluência Fonética (Letters Fluency)	Lezak, 2004
	WAIS-III – Vocabulário (Vocabulary)	Wechsler, 2004
Pensamento abstrato	WAIS-III Semelhanças (Similarities)	Wechsler, 2004
Habilidades motora e visuoespacial	WAIS-III – Cubos (Block Design)	Wechsler, 2004

A escala “Wechsler Memory Scale (WMS)” é uma das mais utilizadas na prática clínica. Neste protocolo de estudo selecionou-se os sub-testes de memória lógica e o de reprodução e reconhecimento visual de figuras da versão WMS-III, publicada em 1997:

Memória lógica (LM) - o examinador lê duas estórias, e após cada leitura é solicitado ao paciente a evocação imediata. Trinta minutos após é solicitado a evocação tardia das duas estórias.

Reprodução e Reconhecimento Visual (VR) - apresenta-se uma série de desenhos a serem reproduzidos pelo paciente após 5 a 10 segundos e após 30 minutos.

O teste “Rey Auditory Verbal Learning Teste (RAVLT)” foi utilizado para mensurar a memória recente, a aprendizagem, a suscetibilidade, a retenção após outras atividades e a memória de

reconhecimento. A RAVLT consiste em uma lista de palavras que são apresentadas verbalmente para o paciente e este é solicitado a evocar as palavras. A lista é repetida 5 vezes.

A escala “Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)” é a escala de inteligência mais utilizada, cuja versão utilizada foi a terceira publicada em inglês em 1997, e traduzida e adaptada para o português por NASCIMENTO em 2004. Consiste numa bateria de onze sub-testes, abrangendo exercícios verbais e não verbais (visuo-espaciais), dos quais neste estudo foram utilizados os 4 seguintes sub-testes:

Cubos ou “Block Design” - é analisada a habilidade de perceber e analisar formas, e o raciocínio para questões visuo-espaciais. É uma avaliação que requer organização perceptual e visualização espacial, avaliando também habilidades motoras.

Vocabulário ou “Vocabulary”- consiste no conhecimento de palavras, incluindo a capacidade de aprendizagem, o acúmulo de informação de conceitos e o desenvolvimento da linguagem.

Semelhanças ou “Similarities”- avalia os conceitos verbais e a habilidade para integrar objetos e eventos pertencentes ao um mesmo grupo em que as respostas podem ser concretas; respostas funcionais que são adequadas ao uso ou função dos objetos; e as respostas abstratas com propriedades mais universais ou restritas à classificação de um grupo.

Números ou “Digit Span”- Envolve a evocação direta e indireta de números que são apresentados oralmente ao paciente. Teste mais comum para avaliar a evocação verbal imediata, mensurando domínios cognitivos como atenção, concentração e controle mental. Tende a ser afetado por envolvimento do hemisfério esquerdo, mais do que o direito ou dano difuso.

Por fim, foram realizados testes de fluência verbal ou produção controlada de palavras, indicativos de disfunção da expressão verbal e de funções executivas, apontando para alterações de áreas frontais do hemisfério cerebral dominante. Avalia a produção de palavras sob as seguintes condições:

Fluência Fonética ou “Letters Fluency” - o paciente é solicitado a evocar a maior quantidade possível de palavras, iniciando com a mesma letra, durante um certo período de tempo (1 minuto).

Fluência Semântica ou “Category Fluency”- Solicita-se ao paciente que produza o maior número de palavras possível, dentro de uma mesma categoria, como, por exemplo, animais.

III.5 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSC (projeto número 163/05). Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes e controles.

III.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Normalidade da distribuição das variáveis foi determinada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Primeiramente nós analisamos se os pacientes que foram submetidos à avaliação neuropsicológica eram comparáveis em relação às variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e laboratoriais com os pacientes elegíveis para o estudo, mas que não puderam ser avaliados. As variáveis categóricas foram analisadas usando o teste chi-quadrado. Para as variáveis contínuas foi utilizado o teste Mann-Whitney. A comparação entre a distribuição das variáveis clínicas, demográficas e de hospitalização nos pacientes que apresentaram pupilas isocóricas, midríase direita ou midríase esquerda foi realizada pela ANOVA seguido pelo teste Bonferroni. A comparação entre o desempenho cognitivo dos controles, pacientes com pupilas isocóricas, midríase direita e midríase esquerda foi feita pela ANOVA, seguido pelo teste Bonferroni. Para os testes cognitivos que apresentaram uma associação com o exame pupilar foi realizada uma regressão logística binária com o intuito de determinar o grau de associação entre o exame pupilar (isocoria, midríase à direita e midríase à esquerda) e o desempenho cognitivo baixo. Nesta análise a variável dependente foi ocorrência de desempenho cognitivo baixo no teste em questão, definido como score inferior ao percentil 10 do grupo controle. A decisão por considerar o ponto de corte como sendo o percentil 10 foi baseada na experiência do grupo de pesquisa, como sendo clinicamente relevante. A variável independente foi o exame pupilar que foi dividido em 2 categorias: i) isocoria/midríase à direita, ii) midríase à esquerda. Assim, a regressão binária permitiu estabelecer o grau de associação entre isocoria/midríase à direita ou midríase à esquerda e o desempenho cognitivo baixo (inferior ao percentil 10 do grupo controle). Embora a distribuição da variável sexo tenha sido significativamente diferente entre os 3 grupos estudados, uma análise univariada não mostrou associação entre o sexo e o desempenho cognitivo nos testes realizados (resultado não apresentado). Além disso,

os três grupos investigados apresentavam a mesma distribuição nas demais variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e neurocirúrgicas, justificando nenhuma correção para minimizar a possibilidade de viés de confusão atribuível à estas variáveis. O grau de associação entre o grupo estudado (isocoria/midríase direita ou midríase esquerda) e o desempenho cognitivo baixo (inferior ao percentil 10 do grupo controle) foi quantificado através do "odds ratio" e intervalo de confiança de 95%, sendo "odds ratio" de 1 atribuído ao grupo controle. Não foi realizado ajuste para múltiplas comparações para evitar a ocorrência de erro tipo II (31). A análise foi feita usando o software SPSS 17.0 (Chicago, IL, USA).

IV RESULTADOS

IV.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA

A tabela 1 mostra a distribuição das variáveis demográficas e de hospitalização dos pacientes elegíveis avaliados e não avaliados. A idade média foi de 34.4 (DP, \pm 16.5) anos, e 85.3% (n = 151) eram homens. Os pacientes avaliados (n = 51) e não avaliados (n = 126) para os testes cognitivos não diferiram significativamente em relação ao sexo, idade, ECG da admissão, exame pupilar, Classificação de Marshall, presença de HSA, trauma associado e glicemia.

Tabela 1 – Variáveis clínicas, demográficas, radiológicas, laboratoriais e neurocirúrgicas de todos os pacientes elegíveis para o estudo

Variáveis	Todos pacientes N = 177 (%)	Avaliação neuropsicológica		P Valor
		Não- avaliados n = 126 (%)	Avaliados n = 51 (%)	
Sexo				
Masculino	151(85.3)	108 (85.7)	43 (84.3)	0.82
Feminino	26(14.7)	18 (14.3)	8 (15.7)	
Idade, anos, média (\pm DP)	34.4(16.5)	34.5 (17.7)	34.1 (13.5)	0.46
Glicose,^a média (\pm DP)	154.7(60.0)	155.6 (56.8)	152.2 (67.8)	0.39
TC classificação de Marshall^b				
Lesão Tipo I	7(4.0)	5 (4.1)	2 (4.0)	0.86
Lesão Tipo II	42(24.3)	31 (25.2)	11 (22.0)	
Lesão Tipo III	45(26.0)	32 (26.0)	13 (26.0)	
Lesão Tipo IV	12(6.9)	8 (6.5)	4 (8.0)	
Lesão evacuada	47(27.2)	31 (25.2)	16 (32.0)	
Lesão não evacuada	16(9.2)	12 (9.8)	4 (8.0)	
HSA^b				
Não	101(58.4)	76 (61.3)	25 (51.0)	0.23
Sim	72(41.6)	48 (38.7)	24 (49.0)	
Trauma associado^c				
Sim	106(59.9)	76 (60.3)	30 (58.8)	0.87
Não	71(40.1)	50 (39.7)	21 (41.2)	

Variáveis	Todos pacientes N = 177 (%)	Avaliação neuropsicológica		P Valor
		Não- avaliados n = 126 (%)	Avaliados n = 51 (%)	
Escala de Coma de Glasgow				
7 ou 8	80(45.2)	55 (43.7)	25 (49.0)	0.25
5 ou 6	50(28.2)	40 (31.7)	10 (19.6)	
3 ou 4	47(26.6)	31 (24.6)	16 (31.4)	
Exame das pupilas^d				
Isocoria	108 (61.7)	81 (64.8)	27 (54.0)	0.25
Anisocoria	61 (34.9)	39 (31.2)	22 (44.0)	
Midríase bilateral	6 (3.4)	5 (4.0)	1 (2.0)	

^a Glicose não foi mensurada em 11 pacientes; ^b TC não foi avaliada em 4 pacientes; ^c Trauma torácico ou abdominal; ^d 2 pacientes tinham trauma ocular e pupilas não foram adequadamente avaliadas.

A tabela 2 demonstra que não houve diferenças significativas entre os subgrupos de pacientes com pupilas isocóricas, midríase direita e midríase esquerda, de acordo com as características clínicas, demográficas, radiológicas e laboratorial avaliadas, exceto para a maior prevalência de pacientes do sexo feminino no subgrupo midríase direita ($p = 0.01$). Também não ocorreu diferenças significativas entre os subgrupos de pacientes avaliados e os controles, de acordo com a idade ($p = 0.25$), sexo ($p < 0.20$), anos de estudo ($p = 0.95$) e dominância manual ($p = 0.35$) (dados não apresentados).

Tabela 2 – Variáveis clínicas, demográficas, radiológicas, laboratoriais e neurocirúrgicas, de acordo com o exame das pupilas

Variáveis	Pupilas Isocóricas n = 28(59.6%)	Pupilas Anisocóricas		"p" valor
		Midríase direita n = 9(19.1%)	Midríase esquerda n = 10(21.3%)	
Sexo				
Masculino	27(96.4%)	5 (55.6)	8(80.0)	0.01
Feminino	1 (3.6%)	4 (44.4)	2(20.0)	
Idade (anos), média (± DP)	33.82 (13.7)	36.5 (12.5)	34.3 (13.1)	0.66

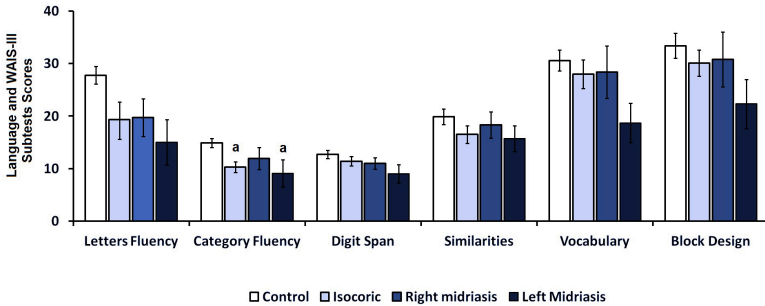
Variáveis	Pupilas Isocóricas <i>n</i> = 28(59.6%)	Pupilas Anisocóricas		“ <i>p</i> ” <i>valor</i>
		Midríase direita <i>n</i> = 9(19.1%)	Midríase esquerda <i>n</i> = 10(21.3%)	
Educação (anos), média (± DP)	8.4 (4.7)	10.2 (5.0)	9.4 (5.2)	0.48
Glicose, média (± DP)	145.4 (79.5)	164.9 (67)	151.5 (42.9)	0.61
TC classificação de Marshall ^a				
Lesão Tipo I	1(3.6)	0	1(10.0)	
Lesão Tipo II	8(28.6)	1(11.1)	0	
Lesão Tipo III	9(32.1)	3(33.3)	1(10.0)	
Lesão Tipo IV	2(7.1)	1(1.11)	1(10.0)	
Lesão evacuada	6(21.4)	2(22.2)	6(60.0)	
Lesão não evacuada	1(3.6)	2(22.2)	1(10.0)	0.23
HSA ^b				
Não	13(46.4)	6(66.7)	5(50.0)	
Sim	13(46.4)	3(33.3)	5(50.0)	0.67
Trauma associado				
Sim	16 (57.1)	6(66.7)	5(50.0)	
Não	12(42.9)	3(33.3)	5(50.0)	0.76
Escala de Coma de Glasgow				
7 or 8	16(57.2)	3(33.3)	4(40.0)	
5 or 6	6(21.4)	2(22.2)	1(10.0)	
3 or 4	6(21.4)	4(44.4)	5(50.0)	0.41

^a Classificação de Marshall e ^b Hemorragia Sub-aracnoídea não foram avaliadas em 2 casos

IV.2 TESTES DE LINGUAGEM E WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE-III SUB-TESTES

A figura 4 apresenta o desempenho cognitivo nos testes de linguagem e “Wechsler Adult Intelligence Scale-III” sub-testes. Não encontramos diferenças significantes pelo ANOVA entre os controles e os subgrupos de pacientes nos testes “Letters Fluency” ($p = 0.14$), “Digit Span” ($p = 0.18$), “Similarities” ($p = 0.40$), e “Block Design” ($p = 0.21$). Existiu uma tendência não significativa para escores menores no grupo midríase esquerda quando comparado com os controles nos testes “Letters Fluency” ($p = 0.13$) e “Vocabulary” ($p = 0.10$). Entretanto, encontramos um desempenho significativamente menor no teste “Category Fluency” em pacientes com pupilas isocóricas e midríase esquerda quando comparados com controles ($p < 0.05$, em Bonferroni post Hoc test).

Figura 4 – Linguagem e WAIS-III sub-testes de controles e pacientes de acordo com o exame das pupilas (escores)



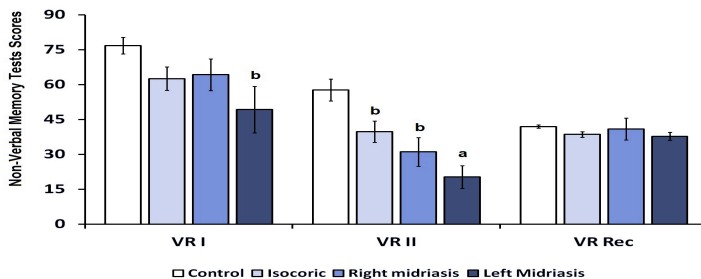
^a Diferença estatisticamente significativa dos pacientes para o grupo controle ($p < 0.05$). Dados representam a média dos escores nos testes cognitivos representados

IV.3 TESTES DE MEMÓRIA NÃO-VERBAL: VISUAL REPRODUCTION I, VISUAL REPRODUCTION II E VISUAL REPRODUCTION RECOGNITION

A figura 5 apresenta os resultados dos testes de memória não-verbal. Não houve diferenças significantes no teste “Visual Reproduction Recognition” entre os pacientes e controles (ANOVA = 0.23). Os pacientes com midríase esquerda apresentaram escores

significativamente menores que controles nos testes “Visual Reproduction” I ($p < 0.05$) e “Visual Reproduction” II ($p < 0.0001$). No teste “Visual Reproduction” II os pacientes com midríase direita e os pacientes com pupilas isocóricas também apresentaram um desempenho pior quando comparados aos controles ($p < 0.05$).

Figura 5 – Testes de Memória Não Verbal de controles e pacientes de acordo com o exame das pupilas (escores)



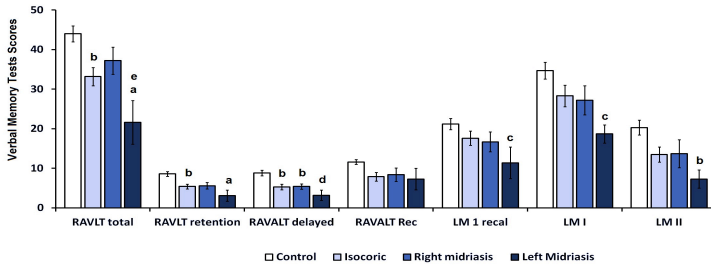
^a Diferença estatisticamente significativa dos pacientes para o grupo controle ($p < 0.0001$). ^b Diferença estatisticamente significativa dos pacientes para o grupo controle ($p < 0.05$). Dados representam a média dos escores nos testes cognitivos apresentados

IV.4 TESTES DE MEMÓRIA VERBAL: REY AUDITORY VERBAL LEARNING TEST (TOTAL, RETENTION, DELAYED E RECOGNITION) E WECHSLER MEMORY SCALE-III (LOGICAL MEMORY FIRST RECALL, LOGICAL MEMORY I E LOGICAL MEMORY II)

Os resultados dos testes de memória verbal são apresentados na figura 6. Existiram diferenças significativas entre os diferentes subgrupos de pacientes e controles (ANOVA, $p < 0.05$) em todos os testes, exceto no “Rey Auditory Verbal Learning Test Recognition”. Pacientes com pupilas isocóricas apresentaram desempenho cognitivo reduzido, com escores significativamente menores que controles ($p < 0.01$) nos testes “Rey Auditory Verbal Learning Test (total, retention e delayed)”. Eles também apresentaram uma tendência a menor desempenho no “Logical Memory” II ($p = 0.07$). Os pacientes com midríase direita, quando comparados aos controles, demonstraram um prejuízo significativo no sub-teste “Rey Auditory Verbal Learning Test

delayed” ($p < 0.01$) e uma tendência para menores escores no teste “Rey Auditory Verbal Learning Test retention”, mas um desempenho cognitivo similar nos outros cinco testes de memória verbal investigados. Já os pacientes com midríase esquerda apresentaram significativa redução no desempenho, comparados aos controles em todos os “Rey Auditory Verbal Learning Test” (sub-testes total e retention $p < 0.0001$; sub-teste delayed $p < 0.005$), com exceção do sub-teste “Rey Auditory Verbal Learning Test Recognition”. Eles também apresentaram escores significativamente menores que os controles nos três “Logical Memory Tests” (sub-testes Logical Memory recal e Logical Memory I $p < 0.05$; sub-teste Logical Memory II $p < 0.01$).

Figura 6 – Testes de Memória Verbal de controles e pacientes de acordo com o exame das pupilas (escores)



^a Diferença estaticamente significativa dos pacientes para o grupo controle ($p < 0.0001$). ^b Diferença estaticamente significativa dos pacientes para o grupo controle ($p < 0.01$). ^c Diferença estaticamente significativa dos pacientes para o grupo controle ($p < 0.05$). ^d Diferença estaticamente significativa dos pacientes para o grupo controle ($p < 0.005$). ^e Diferença estaticamente significativa dos pacientes com midríase esquerda para os pacientes com midríase direita ($p < 0.05$). Dados representam a média dos escores nos testes cognitivos apresentados

IV.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE DÉFICIT COGNITIVO E EXAME DAS PUPILAS

A associação entre déficit cognitivo e o exame das pupilas dos pacientes com TCE grave avaliados é apresentada na Tabela 3. Os pacientes com pupilas isocóricas/midríase direita foram 3.5 a 9 vezes

mais associados com déficit cognitivo grave (< percentil 10 dos controlos) em 5 dos 16 testes cognitivos investigados. Os pacientes com pupilas midríáticas à esquerda apresentaram o pior desempenho cognitivo. Eles foram 6 a 15 vezes mais associados a déficit cognitivo grave em 10 dos 16 testes cognitivos avaliados. Déficit cognitivo grave nos testes realizados foi definido como a obtenção de um escore abaixo do percentil 10 para controlos saudáveis pareados para idade, sexo e anos de estudo. Os pacientes com pupilas isocóricas e midríase direita foram agrupados pra fins de comparação. Estes achados não ocorreram por diferenças na idade, ECG, classificação tomográfica de Marshall ou educação (tabela 2), e permaneceram inalterados após ajustes para o sexo.

Tabela 3 – Associação entre o exame das pupilas dos pacientes com TCE e desempenho baixo nos testes cognitivos (percentil < 10 dos controlos)

Testes cognitivos	OR ^a	95% IC	“p” valor
Letters Fluency			
Isocoria ou Midríase Direita	9.0	1.8 – 44.7	0.007
Midríase Esquerda	N.A.	N.A.	< 0.001
Category Fluency			
Isocoria ou Midríase Direita	4.9	1.1 – 19.3	0.02
Midríase Esquerda	9.6	1.6 – 57.0	0.01
WMS-III Visual Reproduction I			
Isocoria ou Midríase Direita	3.3	0.64 – 17.1	0.15
Midríase Esquerda	6.0	1.3 – 32.0	0.02
WMS-III Visual Reproduction II			
Isocoria ou Midríase Direita	4.7	1.1 – 18.4	0.03
Midríase Esquerda	9.6	1.6 – 57	0.01
RAVLT- Total			
Isocoria ou Midríase Direita	4.9	1.2 – 19.3	0.02
Midríase Esquerda	15.3	2.4 – 96.1	0.004
RAVLT- Retention			
Isocoria ou Midríase Direita	3.9	1.1 – 13.8	0.03
Midríase Esquerda	11.0	1.9 – 63.2	0.007
RAVLT – Delayed			
Isocoria ou Midríase Direita	3.5	1.0 – 12.3	0.05
Midríase Esquerda	11.2	1.8 – 63.1	0.007

Testes cognitivos	OR^a	95% IC	“p” valor
WMS-III Logical Memory First Recall			
Isocoria ou Midríase Direita	3.8	0.9 – 15.3	0.06
Midríase Esquerda	10.2	1.5 – 70	0.01
WMS-III Logical Memory I			
Isocoria ou Midríase Direita	3.1	0.9 – 11.0	0.06
Midríase Esquerda	7.0	1.2 - 46	0.02
WMS-III Logical Memory II			
Isocoria ou Midríase Direita	2.4	0.7 – 8.7	0.12
Midríase Esquerda	7.3	1.2 - 48	0.03

^a OR = Odds Ratio para desempenho cognitivo baixo nos testes apresentados, definido como escore abaixo do percentil 10 de controles saudáveis, pareados para idade, sexo e educação. Pacientes com pupilas isocóricas e midríase direita foram agrupados. N.A. = Não Aplicado. Todos os pacientes com midríase esquerda apresentaram um escore abaixo do percentil 10 no teste “Letters Fluence” e o Odds Ratio não pode ser calculado.

V DISCUSSÃO

A identificação de variáveis da fase aguda do TCE com capacidade preditiva para prognosticar alterações psiquiátricas e cognitivas tardias constitui-se em um desafio no campo da pesquisa em neurotraumatologia (19, 23). Anormalidades das pupilas e alterações na TC de crânio de acordo com a classificação de Marshall têm sido associadas com pior prognóstico nos pacientes com TCE, avaliado pela taxa de mortalidade e pela “Glasgow Outcome Scale” (2, 4, 14, 15, 32, 33). Entretanto, quando se estuda o prognóstico através de métodos mais sensíveis de avaliação da capacidade funcional a longo prazo, usando testes cognitivos, a informação de pupilas anisocóricas ou os achados na TC, sem qualquer referência adicional ao lado ou hemisfério cerebral lesado, não conseguem prever as alterações cognitivas nos pacientes com TCE grave (22). Nesse estudo, nós demonstramos que o lado da anormalidade pupilar constitui-se num marcador independente para alterações específicas dos domínios cognitivos, em pacientes com TCE grave admitidos com anisocoria.

Corroborando com estudos prévios de avaliação da cognição após trauma (34, 35, 36, 37), que demonstram redução no desempenho de diversos domínios cognitivos, tais como memória, atenção e funções executivas, nossos resultados também demonstraram comprometimento importante do desempenho cognitivo tardio em pacientes com TCE, principalmente nos testes que avaliaram as funções de memória e linguagem. Entretanto, a particularidade e importância de nossos resultados consiste no fato de que, pela primeira vez, demonstra-se que a avaliação do lado da midríase consegue prever um desempenho cognitivo muito pior nos pacientes com dilatação da pupila esquerda.

A proporção de alterações nos testes cognitivos não-verbais em pacientes com herniação hemisférica e dilatação pupilar do lado direito não foi semelhante, quando comparada às alterações em testes cognitivos verbais em pacientes com midríase esquerda. Isto pode estar relacionado as diferentes capacidades de recuperação (neuroplasticidade) dos hemisférios dominante e não dominante após TCE grave. Diferenças na sensibilidade e especificidade dos testes cognitivos usados para detectar anormalidades em pacientes com TCE grave, incluindo aqueles sem herniação transtentorial (pupilas isocóricas) podem também ter contribuído para explicar nossos achados.

Como esperado, disfunções de memória foram bastante encontradas em nossos pacientes com TCE grave (38). A região mesial temporal, incluindo a substância cortical (córtex parahipocampal e

entorrinal) e subcortical (amígdala e hipocampo) são altamente suscetíveis a lesões estruturais contra a base do crânio no momento do impacto. Além disso, a herniação transtentorial pode causar lesão hipocampal ou interromper sua conexão com o córtex entorrinal através da via perfurante. A integridade anatômica e funcional deste circuito é crucial para o processo e função da memória, incluindo aquisição, consolidação e evocação (38-43). Somando-se a isto, evidências recentes têm demonstrado comprometimento ou disfunção das vias colinérgicas em pacientes com TCE, o que pode também justificar os déficits de memória encontrados nesses pacientes (44,45,46).

A falta de controle para problemas psicossociais pré-existentes em pacientes com TCE, em decorrência da dificuldade metodológica de objetivamente identificá-los, constitui-se numa limitação de nosso estudo. Embora nosso hospital seja um centro de referência público no atendimento ao trauma e quase todos os pacientes apresentem um status socioeconômico similar, essas características, incluindo o nível de educação, não foram controladas para os não participantes e devemos estar atentos para tal limitação do estudo. Perda de casos, em seguimento de pacientes, é uma limitação mundial nos estudos de pacientes com TCE (47, 48) e pode gerar dúvidas se a amostra analisada representa adequadamente o grupo de sobreviventes como um todo. Para minimizar esta limitação em nosso estudo, realizamos o controle para as principais variáveis associadas ao prognóstico em pacientes com TCE, já documentadas na literatura (3, 13, 14) como ECG, idade, classificação tomográfica de Marshall, glicemia, presença de HSA, e demonstramos que os pacientes não avaliados eram semelhantes ao grupo de pacientes que foram submetidos à avaliação neuropsicológica. É também importante reconhecer que uma quantidade substancial de variáveis durante e após hospitalização não foram controladas e podem contribuir para o prognóstico cognitivo. A avaliação de amnésia pós-traumática, alterações em Ressonância Nuclear Magnética (fase crônica) e outras variáveis da hospitalização não incluídas, como níveis da pressão intracraniana, foram previamente encontrados como preditores dos resultados, e portanto, a inclusão destas em estudos futuros pode contribuir para o desenvolvimento de modelos prognósticos para a cognição de pacientes com TCE grave.

Sumarizando, modelos estatísticos que combinam duas ou mais variáveis de dados dos pacientes para predizer os resultados clínicos, também chamados modelos prognósticos, têm sido aplicados com boa acurácia na predição de mortalidade e alterações funcionais grosseiras, em pesquisas de pacientes com TCE. Da mesma forma, a identificação

de variáveis clínicas de fase aguda, com boa capacidade preditiva para alterações tardias mais finas da cognição representa uma tarefa crucial para futuros estudos de pacientes com TCE. Neste estudo, nossos resultados sugerem que a identificação do lado da anormalidade pupilar, em pacientes anisocóricos, é útil para predizer uma redução significativa no desempenho dos domínios cognitivos em longo prazo, podendo ser utilizada para melhorar a acurácia de modelos prognósticos, entendimento da fisiopatologia e identificação de futuras metas terapêuticas em pacientes vítimas de TCE grave.

VI CONCLUSÕES

O exame das pupilas, que é simples, não tem custo e é facilmente realizado pelo médico, na emergência ou na UTI, quando do atendimento inicial, pode discriminar entre os pacientes com TCE grave, aqueles que têm maior chance de evoluir com alterações graves da cognição. Esta informação pode ser útil na construção de futuros modelos prognósticos para avaliação da capacidade funcional em longo prazo, bem como na identificação de futuras metas terapêuticas e entendimento da fisiopatologia do TCE.

REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Injury Prevention and Control. Report to Congress on mild traumatic brain injury in the United States: steps to prevent a serious public health problem. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2003.
2. Martins ET, Linhares MN, Sousa DS, Schroeder HK, Meinerz J, Rigo LA, Bertotti MM, Gullo J, Hohl A, Dal-Pizzol F et al. Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianopolis City. *J Trauma*. 2009 Jul;67(1):85-90.
3. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, Marmarou A, Steyerberg EW. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):329-37.
4. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, Roberts I, Shakur H, Steyerberg E, Yuthakasemsunt S. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008 Feb 23;336(7641):425-9.
5. Fault M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002–2006. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2010.
6. Thurman DJ. Epidemiology and economics of head trauma. In: Miler L, Hayes R, eds. *Head trauma: basic, preclinical, and clinical directions*. New York: Wiley and Sons, 2001: 1193–202.
7. Kunz A, Dirnagl U, Mergenthaler P. Acute pathophysiological processes after ischaemic and traumatic brain injury. *Best Pract Res in Anaesthesiol*. 2010 Dec; 24(4):495-509.
8. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007 Jul; 99(1):4-9.
9. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008 Aug; 7(8):728-41.

10. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):81-4.
11. Schwarzbald M, Diaz A, Martins ET, Rufino A, Amante LN, Thais ME, Quevedo J, Hohl A, Linhares MN, Walz R. Psychiatric disorders and traumatic brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Aug;4(4):797-816.
12. Gullo Jda S, Bertotti MM, Silva CC, Schwarzbald M, Diaz AP, Soares FM, Freitas FC, Nunes J, Pinheiro JT, Morato EF et al. Hospital mortality of patients with severe traumatic brain injury is associated with serum PTX3 levels. *Neurocrit Care*. 2011;14(2):194-9.
13. Marmarou A, Lu J, Butcher I, McHugh GS, Murray GD, Steyerberg EW, Mushkudiani NA, Choi S, Maas AI. Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):270-80.
14. Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrell B, Fernandes J, Gogichaisvili T, Golden N, Hartzenberg B 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 Jun 4-10;365(9475):1957-9.
15. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, Murray GD, Marmarou A, Roberts I, Habbema JD et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med*. 2008 August;5(8):e168.
16. Roozenbeek B, Lingsma HF, Lecky FE, Lu J, Weir J, Butcher I, McHugh GS, Murray GD, Perel P, Maas AI et al. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and Corticoid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic models. *Crit Care Med*. 2012 May;40(5):1609-17.
17. Plum F, Posner JP, Saper CB, Schiff ND. Plum and Rosner's *Diagnosis of Stupor and Coma* Fourth ed. New York: Oxford Press; 2007.

18. Skoglund TS, Nellgard B. Long-time outcome after transient transtentorial herniation in patients with traumatic brain injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Mar; 49(3):337-40.
19. Diaz AP, Schwarzbald ML, Thais ME, Hohl A, More M, Schmoeller R, Nunes JC, Prediger RD, Linhares MN, Guarnieri R et al. Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Neurotrauma*. 2012 Apr 10;29(6):1029-37.
20. Ietswaart M, Milders M, Crawford JR, Currie D, Scott CL. Longitudinal aspects of emotion recognition in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychologia*. 2008 Jan 15; 46(1):148-59.
21. Milders M, Ietswaart M, Crawford JR, Currie D. Social behavior following traumatic brain injury and its association with emotion recognition, understanding of intentions, and cognitive flexibility. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008;14(2):318-26.
22. de Oliveira Thais ME, Cavallazzi G, Schwarzbald ML, Diaz AP, Ritter C, Petronilho F, Hohl A, Prediger RD, Linhares MN, Pizzol FD et al. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and long-term cognitive performance after severe head injury. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Jul; 18(7):606-8.
23. de Oliveira Thais ME, Cavallazzi G, Formolo DA, de Castro LD, Schmoeller R, Guarnieri R, Schwarzbald ML, Diaz AP, Hohl A, Prediger RD et al. Limited predictive power of hospitalization variables for long-term cognitive prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury. *J Neuropsychol*. 2012 Nov 20.
24. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975 Mar 1;1(7905):480-4.
25. Hohl A, Gullo JD, Silva CC, Bertotti MM, Felisberto F, Nunes JC, de Souza B, Petronilho F, Soares FM, Prediger RD et al. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and hospital mortality in severe head injury: A multivariate analysis. *J Crit Care*. 2012 Oct;27(5): 523.e11-9.
26. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA. The

- diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma*. 1992 Mar;9 Suppl 1:S287-92.
27. Lezak M, Howieson D, Loring D. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford; 2004.
28. Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Press Universitaire de France; 1958.
29. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale, WMS-III*. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
30. Wechsler D. *WAIS-III: Manual para administração e avaliação*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.
31. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*. 1998 Apr;316(7139):1236-8.
32. Novack TA, Alderson AL, Bush BA, Meythaler JM, Canupp K. Cognitive and functional recovery at 6 and 12 months post-TBI. *Brain Inj*. 2000 Nov;14(11):987-96.
33. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2006 Nov 14;6:38.
34. Rapoport MJ, 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.
35. Kashluba S, Hanks RA, Casey JE, Millis SR. Neuropsychologic and functional outcome after complicated mild traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 May;89(5):904-11.
36. Ruttan L, Martin K, Liu A, Colella B, Green RE. Long-term cognitive outcome in moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis examining timed and untimed tests at 1 and 4.5 or more years after injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Dec;89(12 Suppl):S69-76.

37. 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 Dec;91(12):1904-13.
38. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. *Lancet.* 2012;380(9851):1429-40.
39. Ferreira MB, Wolfman C, Walz R, Da Silva RC, Zanatta MS, Medina JH, Izquierdo I. NMDA-receptor-dependent, muscimol-sensitive role of the entorhinal cortex in post-training memory processing. *Behav Pharmacol.* 1992 Aug;3(4):387-91.
40. Quillfeldt JA, Schmitz PK, Walz R, Bianchin M, Zanatta MS, Medina JH, Izquierdo I. CNQX infused into entorhinal cortex blocks memory expression, and AMPA reverses the effect. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994 Jun;48(2):437-40.
41. Walz R, Roesler R, Quevedo J, Rockenbach IC, Amaral OB, Vianna MR, Lenz G, Medina JH, Izquierdo I. Dose-dependent impairment of inhibitory avoidance retention in rats by immediate post-training infusion of a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor into cortical structures. *Behav Brain Res.* 1999 Nov 15;105(2):219-23.
42. Walz R, Roesler R, Quevedo J, Sant'Anna MK, Madruga M, Rodrigues C, Gottfried C, Medina JH, Izquierdo I. Time-dependent impairment of inhibitory avoidance retention in rats by posttraining infusion of a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor into cortical and limbic structures. *Neurobiol Learn Mem.* 2000 Jan;73(1):11-20.
43. Jerusalinsky D, Fin C, Quillfeldt JA, Ferreira MB, Schmitz PK, Da Silva RC, Walz R, Bazan NG, Medina JH, Izquierdo I. Effect of antagonists of platelet-activating factor receptors on memory of inhibitory avoidance in rats. *Behav Neural Biol.* 1994 Jul;62(1):1-3.
44. Arciniegas DB: The cholinergic hypothesis of cognitive impairment caused by traumatic brain injury. *Curr Psychiatry Rep.* 2003 Oct;5(5):391-9.

45. Arciniegas DB: Cholinergic dysfunction and cognitive impairment after traumatic brain injury. Part 1: the structure and function of cerebral cholinergic systems. *J Head Trauma Rehabil* 2011 Jan-Feb;26(1):98-101.
46. Arciniegas DB: Cholinergic dysfunction and cognitive impairment after traumatic brain injury. Part 2: evidence from basic and clinical investigations. *J Head Trauma Rehabil* 2011 Jul-Aug;26(4):319-23.
47. 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 May; 303(19):1938-45.
48. Sigurdardottir S, Andelic N, Roe C, Schanke AK. Cognitive recovery and predictors of functional outcome 1 year after traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009 Sep;15(5):740-50.