



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E QUALIDADE DE VIDA APÓS
TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE – UM ESTUDO
PROSPECTIVO**

Alexandre Paim Díaz

Dissertação de mestrado apresentada à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas – PPGCM, do Centro de Ciências da Saúde - CCS, da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Roger Walz

Co-orientador: Dr. Ricardo Guarnieri

Florianópolis

2011

Alexandre Paim Diaz

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E QUALIDADE DE VIDA APÓS
TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE – UM ESTUDO
PROSPECTIVO

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Roger Walz – Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde
- Universidade Federal de Santa Catarina
(Orientador – Presidente)

Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol – Departamento de Medicina – Universidade do Extremo
Sul Catarinense
(Membro)

Profa. Dra. Márcia Margaret Menezes Pizzichini – Departamento de Clínica Médica,
Centro de Ciências da Saúde – Universidade Federal de Santa Catarina
(Membro)

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha mãe Clara, ao meu filho Gabriel e ao meu pai Abelardo.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes e seus familiares que compreenderam os objetivos do trabalho e possibilitaram sua realização.

À minha mãe Clara e meu pai Abelardo pelo exemplo de responsabilidade e dedicação aos estudos. Ao meu filho Gabriel, minha maior fonte de motivação.

Agradeço ao Professor Roger Walz pelas oportunidades, incentivo e ensinamentos. É admirável sua persistência em contribuir cada vez mais com o progresso da ciência e da assistência médica de qualidade. Ao Marcelo Libório, parceiro no estudo da psiquiatria do TCE e sem o qual não conseguiríamos os resultados que estamos aos poucos alcançando. Ao Dr. Ricardo Guarnieri, pela fundamental orientação e disponibilidade em ajudar. Aos meus colegas do NUPNEC, Jackson Gullo, Maria Emília Thais, Alexandre Hohl, Gisele Cavallazi, Roseli Schmoeller, Melina More. Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFSC, que contribuíram com suas sugestões, críticas e orientações ao longo desses 2 anos.

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina, especialmente ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas e Hospital Universitário, ao Hospital Governador Celso Ramos e Instituto de Psiquiatria de Santa Catarina, instituições que possibilitaram a realização desse trabalho.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”

Cora Coralina

RESUMO

Justificativa: O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é causa importante de mortalidade e morbidade. O TCE prejudica a qualidade de vida dos pacientes, sendo os transtornos psiquiátricos reconhecidos como uns dos principais responsáveis pela morbidade associada. Poucos estudos disponíveis têm avaliado a relação entre esses importantes desfechos. Tamanho da amostra, viés de seleção, estudos retrospectivos e o uso de instrumentos psicométricos sem validade diagnóstica psiquiátrica são algumas das limitações dos estudos realizados sobre a associação de transtornos psiquiátricos e TCE. **Objetivos:** O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de transtornos psiquiátricos após TCE grave, bem como aferir a qualidade de vida nos pacientes diagnosticados com Episódio Depressivo Maior (EDM) e alteração de personalidade. **Desenho do estudo:** Neste estudo nós avaliamos de maneira prospectiva 33 pacientes com TCE grave, 18 meses após o trauma, com relação aos transtornos e sintomatologia psiquiátrica e qualidade de vida. A coleta de dados incluiu as variáveis demográficas, clínicas, radiológicas, neurocirúrgicas e laboratoriais da hospitalização. **Métodos:** Os transtornos psiquiátricos nos pacientes foram avaliados pela Entrevista Diagnóstica Estruturada para o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4ª edição, e os sintomas psiquiátricos por intermédio das Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) e “Apathy Evaluation Scale” (AES). A qualidade de vida foi mensurada pelo Questionário Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida SF-36 (Brasil SF-36). **Resultados:** Após o TCE, os pacientes apresentaram prevalência significativa de alterações de personalidade ($p < 0.0001$), EDM e Transtorno de Ansiedade Generalizada ($p < 0.02$), bem como uma redução significativa na prevalência de abuso de álcool e canabinóides ($p = 0.001$). Os transtornos psiquiátricos mais frequentes após TCE grave foram EDM (30.3%) e

alterações de personalidade (33.3%). Pacientes com alterações de personalidade apresentaram um prejuízo nos domínios capacidade funcional, estado geral de saúde e de aspectos sociais, quando comparados aos pacientes sem a alteração. Pacientes com EDM apresentaram prejuízo em todos os domínios da SF-36, quando comparados aos não deprimidos. **Conclusão:** A prevalência de transtornos psiquiátricos após TCE grave é significativa, especialmente EDM e alterações de personalidade. Tais comorbidades estão associadas ao prejuízo na qualidade de vida do paciente. Este é o primeiro trabalho prospectivo que estudou a associação entre TCE e transtornos psiquiátricos, utilizando uma amostra homogênea de pacientes com TCE grave.

Palavras chave: traumatismo crânio-encefálico, transtornos psiquiátricos, qualidade de vida.

ABSTRACT

Justification: Traumatic brain injury (TBI) is a major cause of death and disability. TBI is known to impair health-related quality of life (HRQOL), and psychiatric disorders are recognized as major components of TBI morbidity. Few studies have addressed the relationship between these important outcomes. The sample size, selection bias, retrospective design, and use of psychiatric measures without diagnostic validity are methodological limitations for TBI-related psychiatric studies. **Objectives:** The aim of this study was identify the prevalence of psychiatric disorders after severe TBI as well as the HRQOL in the patients diagnosed with Major Depressive Episode (MDD) and personality changes. **Study design:** Here we evaluated prospectively 33 patients with severe TBI regarding psychiatric manifestations and HRQOL 18 months after trauma. Data collected included demographic, clinical, radiological, neurosurgical and laboratorial variables at hospitalization. **Methods:** Psychiatric manifestations were assessed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), and the Apathy Evaluation Scale (AES). HRQOL was determined using the Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey (SF-36). **Results:** After the TBI there were a significant enhancement in the prevalence of personality changes ($p < 0.0001$), major depressive disorder and generalized anxiety disorder ($p = 0.02$). There were a significant decrease in the prevalence of alcohol and cannabinoid abuse ($p = 0.001$). The most frequent psychiatric disorders after the severe TBI were major depressive disorder (MDD, 30.3%) and personality changes (33.3%). Patients with personality changes showed an impaired physical functioning, general health, and social functioning, as compared to patients without personality changes. Patients with MMD

showed impairment in all the SF-36 domains in comparison to non-depressed patients.

Conclusion: The prevalence of psychiatric disorders after TBI is significant, especially MDD and personality changes. HRQOL impairment is associated with these comorbidities .This is the first prospective TBI-related psychiatric study showing the association between psychiatric manifestations and HRQOL in well defined sample of patients after severe TBI.

Key words: traumatic brain injury, psychiatric disorders, health related quality of life.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Curso da amostra para avaliação psiquiátrica e de qualidade de vida 18 meses após TCE grave. 30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escala de Coma de Glasgow (ECG).	18
Tabela 2. Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes admitidos na UTI com TCE grave, avaliados e não avaliados para transtornos psiquiátricos e qualidade de vida 18±6 meses após o trauma.	32
Tabela 3. Prevalência de transtornos psiquiátricos em uma amostra de 33 sobreviventes de TCE grave.	37
Tabela 4. Comparação de acordo com variáveis demográficas, sociais, psiquiátricas e de qualidade de vida entre pacientes com e sem Episódio Depressivo Maior e entre pacientes com e sem alterações de personalidade, em média 18 meses após TCE grave.	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AES	APATHY EVALUATION SCALE
BPRS	BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE
CT	COMPUTED TOMOGRAPHY
DBP	DIASTOLIC BLOOD PRESSURE
ECG	ESCALA DE COMA DE GLASGOW
EDM	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR
FI₀₂	INSPIRED OXYGEN FRACTION DURING MECHANICAL VENTILATION
GCS	GLASGOW COMA SCALE
HRQOL	HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE
HADS	HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE
HR	HEART RATE
ICU	INTENSIVE CARE UNIT
MDD	MAJOR DEPRESSIVE DISORDER
PEEP	POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE DURING MECHANICAL VENTILATION
RR	RESPIRATORY RATE
SAH	SUBARACHNOID HEMORRHAGE
SBP	SYSTOLIC BLOOD PRESSURE
SCID-I	STRUCTURED CLINICAL INTERVIEW FOR DSM-IV
SF-36	SHORT-FORM HEALTH SURVEY
UTI	UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
TBI	TRAUMATIC BRAIN INJURY
TCE	TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO

SUMÁRIO

I. REFERENCIAL TEÓRICO

I.1 Introdução	
I.1.1 Definição de TCE	16
I.1.2 Epidemiologia do TCE	16
I.1.3 Classificação do TCE	17
I.1.4 Avaliação da gravidade do TCE	18
I.1.5 Qualidade de vida	19
I.1.6 Qualidade de vida e TCE	20
I.1.7 Transtornos psiquiátricos e TCE	21
I.1.8 Transtornos psiquiátricos, qualidade de vida e TCE	25
I.2 Justificativa	26
I.3 Hipótese	28

II. OBJETIVOS

II.1 Objetivo geral	28
II.2 Objetivos específicos	28

III. MÉTODOS

III.1 Delineamento do estudo	29
III.2 Participantes	29
III.3 Aspectos éticos	30
III.4 Medidas	31
III.4.1 Gravidade do trauma	31
III.4.2 Avaliação de fase aguda	31
III.4.3 Avaliação de fase tardia	33
III.4.3.1 Avaliação psiquiátrica	33
III.4.3.2 Avaliação da Qualidade de Vida	35
III.5 Análise estatística	35

IV. RESULTADOS

IV.1 Características clínicas e demográficas da amostra	35
IV.2 Prevalência dos transtornos psiquiátricos	36
IV.3 Transtornos psiquiátricos e qualidade de vida	38

V. DISCUSSÃO	42
---------------------	----

VI. CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES	48
-------------------------------------	----

VII. REFERÊNCIAS

51

VIII. Apêndice

XI. Anexo

I. REFERENCIAL TEÓRICO

I.1 Introdução

I.1.1 Definição de traumatismo crânio-encefálico (TCE)

As diretrizes para a definição de lesões do sistema nervoso central do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), define o TCE como “lesão do tecido encefálico causado por forças mecânicas externas, evidenciado por: perda de consciência devido ao trauma craniano, amnésia, outras neurológicas ou neuropsicológicas anormalidades, fratura de crânio e lesões intracranianas diagnosticadas ou morte” (1).

I.1.2 Epidemiologia do TCE

Corrigan et al. (2) estimaram que cerca de 235.000 americanos são hospitalizados anualmente e 50.000 (21%) morrem devido a TCE. Nesse mesmo estudo, as estimativas são de que aproximadamente 43,6% dos pacientes apresentaram algum grau de deficiência um ano após o trauma.

No Brasil existem poucos estudos epidemiológicos de TCE. Masini (3) estimou uma incidência anual de 341 casos por 100.000 habitantes com uma taxa de internação de 0,5 por 1.000 habitantes para a cidade de Brasília, no ano de 1991, incluindo apenas os residentes dessa cidade. Koizumi et al. (4) encontraram uma taxa de internação anual, devido ao TCE, de 0,36 por 1.000 habitantes para a cidade de São Paulo, incluindo apenas os indivíduos residentes. Em relação à gravidade, em geral, dois terços dos TCEs são de grau leve e os restantes entre moderado e grave, com igual prevalência entre eles (5).

Os grupos mais afetados são crianças, adolescentes e adultos jovens, com um segundo pico grupo de incidência na população idosa. Em crianças e idosos a principal causa de TCE são as quedas. Em adultos jovens, a violência e acidentes de trânsito (5,6).

I.1.3 Classificação do TCE

O TCE pode ser classificado em penetrante e fechado, sendo o último o mais prevalente. O TCE penetrante, em geral, é mais grave e associado a maiores complicações (7). Nos traumas fechados, o cérebro é sujeito a forças mecânicas que o empurram contra os ossos do crânio (mecanismo de golpe e contragolpe). Outro mecanismo que causa lesão é o estiramento dos neurônios decorrente do movimento do cérebro (lesão axonal difusa), podendo causar prejuízo na funcionalidade neuronal. Essas lesões, decorrentes da ação direta do trauma, são também chamadas de lesões primárias. Respostas fisiológicas a esse dano primário, tais como edema cerebral, aumento da pressão intracraniana, isquemia cerebral, hipotensão e infecção podem também causar lesão neuronal, neste caso, são chamadas de lesões secundárias (8). A lesão secundária é, portanto, um conjunto heterogêneo e interligado de eventos patológicos que se desenvolvem em resposta à lesão primária. A lesão secundária se inicia imediatamente após o trauma, e alguns de seus mecanismos podem durar meses ou anos (9-11). Os mecanismos mais estudados na lesão secundária são: disfunção do fluxo sanguíneo e isquemia cerebral, excitotoxicidade, estresse oxidativo, e inflamação.

Considera-se que as sequelas do TCE são amplamente determinadas pelas lesões primária e secundária. A grande variedade de mecanismos e tipos de danos cerebrais, associada a outras condições frequentemente concomitantes como trauma não-cerebral,

infecção, tromboembolismo, choque, entre outras, tornam o TCE uma entidade clínica altamente heterogênea tanto na fase aguda quanto na fase crônica.

I.1.4 Avaliação da gravidade do TCE

A maioria dos estudos clínicos com TCE classifica e inclui pacientes de acordo com critérios de severidade do dano neurológico (12). A escala de avaliação de dano neurológico, mais usada, em adultos é a Escala de Coma de Glasgow (ECG), a qual avalia o nível de consciência após o TCE (13). Essa escala é baseada na abertura ocular, resposta motora e verbal do paciente. Pontuações na escala de 13 a 15 equivalem a TCE leve e pontuações de 9 a 12 e 3 a 8 correspondem, respectivamente, a TCE moderado e grave (Tabela 1).

Tabela 1. Escala de Coma de Glasgow

Resposta ocular	Resposta verbal	Resposta motora
4 – Espontânea	5 – Orientado	6 – Obedece a comandos
3 – Por comando verbal	4 – Desorientado, apropriado	5 – Localiza dor
2 – Por estímulo doloroso	3 – Palavras inapropriadas	4 – Retirada inespecífica
1 – Ausente	2 – Fala incompreensível	3 – Flexão anormal
	1 – Ausente	2 – Extensão anormal
		1 – Ausente

Teasdale e Jennett, 1974 (13)

O TCE grave possui um prognóstico ruim em relação à mortalidade e sequelas. Mesmo com intervenções em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), a mortalidade pode chegar a 30% (14, 15). Aproximadamente 50% dos pacientes sobreviventes de TCE grave apresentam sequelas de longo prazo que comprometem sua funcionalidade (14, 16).

I.1.5 Qualidade de vida

Um dos conceitos de qualidade de vida refere-se ao funcionamento e bem estar físico, mental e social do indivíduo (17). Qualidade de vida em medicina pode estar relacionada à percepção subjetiva do paciente com relação à sua doença e tratamento (18). Maneiras convencionais de avaliar desfechos geralmente levam em consideração apenas sintomas específicos da doença, ignorando dificuldades subjetivas dos pacientes com relação às suas atividades de vida diárias (19). Existe um crescente interesse de médicos e pesquisadores em transformar o conceito de qualidade de vida em uma medida quantitativa que possa ser utilizada em estudos clínicos, devido, em parte, a dificuldades no tratamento de condições e doenças crônicas (19), numa tentativa de aferir o impacto da doença sob a perspectiva do paciente. O Questionário Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida SF-36 (Brasil SF-36) é uma escala genérica de mensuração de qualidade de vida (20). Essa escala é dividida em oito domínios, integrando características da saúde física, mental e funcionamento social: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, e aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Cada um desses domínios é pontuado em uma escala de 0 a 100. As maiores pontuações correspondem a melhor qualidade de vida e podem ser resumidas em duas medidas sumárias, o componente físico e o componente mental. A SF-36 é validada para avaliar qualidade de vida após TCE (21) e possui tradução e validação para o português (22).

I.1.6 Qualidade de vida e TCE

Prejuízo em habilidades cognitivas e emocionais, assim como restrições nas atividades de vida diária, são comuns após TCE grave. Na fase crônica do trauma, questões relacionadas à qualidade de vida incluem: sintomas físicos como dor; aspectos funcionais como auto-cuidado e mobilidade; aspectos psicológicos, não somente emocionais, mas também existenciais, como sentimento de estranheza, percepção de necessidades e preocupação em relação ao futuro (“voltar à vida”) (18). O estigma em relação ao acidente, às possíveis sequelas físicas, problemas litigiosos que por ventura tenham ocorrido, dificuldades cognitivas e financeiras também podem estar presentes e contribuir para um maior prejuízo na qualidade de vida do paciente.

A gravidade do trauma está negativamente associada à probabilidade de retornar ao trabalho (23), que é frequentemente uma das principais perspectivas referidas por pessoas que sofreram traumatismo craniano. Ter uma ocupação proporciona ao indivíduo uma sensação de independência, de identidade e inclusão social, o que contribui para reduzir o seu sofrimento pessoal. O retorno ao trabalho, além da percepção de eficácia no desempenho do mesmo, tem sido relacionado a uma melhor qualidade de vida em indivíduos que sofreram traumatismo craniano (24).

Estudos mostram uma redução na qualidade de vida em pessoas que sofreram TCE, quando comparados a indivíduos da população geral, mesmo vários anos após o trauma (25, 26). Andelic et al (27), num estudo prospectivo, avaliaram a qualidade de vida de pacientes, usando a SF-36 em uma amostra de 85 pessoas com TCE de moderado a grave, um ano após o trauma. Cerca de 50% da amostra apresentou pobre saúde física e 37% saúde mental na mesma condição. Hawthorne et al. (28) avaliaram o impacto do TCE na qualidade de vida de uma amostra de pacientes e a comparou aos

controles sem o trauma. Os dois grupos foram controlados levando-se em conta idade, sexo, escolaridade e estado civil. Os autores encontraram um prejuízo, estatisticamente significativo, na qualidade de vida dos pacientes vítimas de TCE, nos 8 domínios da SF-36, sugerindo que o TCE pode levar a um prejuízo abrangente na qualidade de vida dos pacientes.

I.1.7 Transtornos psiquiátricos e TCE

Os transtornos psiquiátricos estão entre as morbidades pós TCE mais prevalentes e, dentre esses transtornos, destacam-se a Depressão Maior e as Alterações de Personalidade. Segundo o DSM-IV (29), para o diagnóstico de alteração de personalidade devido à condição médica geral, devem ser preenchidos os seguintes critérios:

- A) Uma perturbação persistente da personalidade que representa uma alteração a partir de um padrão anterior da personalidade característica do indivíduo.
- B) Existem Evidências, a partir do histórico, do exame físico ou de achados laboratoriais, de que a perturbação é a consequência direta de uma condição médica geral.
- C) A perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental (inclusive outros transtornos mentais causados por uma condição médica geral).
- D) A perturbação não ocorre exclusivamente durante o curso de *delirium*.
- E) A perturbação causa sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes.

Tipos de alterações de personalidade:

- Instável: se o aspecto predominante é uma instabilidade afetiva.

- Desinibido: se o aspecto predominante é um fraco controle dos impulsos, evidenciado por indiscrições sexuais, etc.
- Agressivo: se o aspecto predominante é um comportamento agressivo.
- Apático: se o aspecto predominante é uma acentuada apatia e indiferença.
- Paranóide: se o aspecto predominante é desconfiança ou ideação paranóide.
- Outro tipo: se o aspecto predominante não é nenhum dos anteriores.
- Combinado: se há predomínio de mais de um aspecto no quadro clínico.
- Tipo inespecificado.

Por intermédio do mesmo instrumento utilizado para o diagnóstico de Episódio Depressivo Maior devem ser satisfeitos os seguintes critérios:

- A. No mínimo cinco dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse.
- (1) Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (p.ex. sente-se triste ou vazio)- ou observação feita por terceiros, (p.ex.: chora muito).
- (2) Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias, (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros).

- (3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar de dieta -(p.ex.: mais de 5% do peso corporal em 1(mês)-, ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.
 - (4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
 - (5) Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento-).
 - (6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
 - (7) Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada -(que pode ser delirante-), quase todos os dias, (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente).
 - (8) Capacidade diminuída de pensar, ou concentrar-se ou decisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros).
 - (9) Pensamentos de morte recorrentes - não apenas medo de morrer-, ideiação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
- B. Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto.
- C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância -(p.ex. droga de abuso ou medicamento)- ou de uma condição médica geral, (p. ex.: hipotireoidismo).
- E. Os sintomas não são mais bem explicados por Luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são

caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

Estudos realizados, utilizando amostras prospectivas evidenciaram taxas de prevalência de Depressão entre 9 a 36% (30, 31) e de alterações de personalidade em mais de um terço dos sobreviventes de TCE (32, 33). Em um estudo prospectivo (34), utilizando registros de diagnósticos de um banco de dados com 939 pacientes, os autores encontraram uma prevalência de 49% de transtorno psiquiátrico em pacientes que tiveram TCE moderado e grave, um ano após o acidente. Hawthorne et al. (28) encontraram uma prevalência de Depressão de 23% em uma amostra de pacientes com TCE, usando como critério diagnóstico um ponto de corte de 8 ou mais na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) (35).

Koponen et al. (36), num seguimento retrospectivo, avaliaram 60 pacientes - metade com trauma classificado como grave ou muito grave-, cerca de 30 anos após o TCE. Os autores encontraram uma incidência de pelo menos um transtorno psiquiátrico de eixo I de 48.3%, sendo a incidência de Depressão Maior de 26.7%. A avaliação psiquiátrica foi realizada com base no “*Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry interview*” (37). Alteração de personalidade (clínica ou subclínica) foi diagnosticada em 23.3% da amostra, com base nos critérios diagnósticos do DSM-IV (APA, 1994). Schwarzbald et al. (38), em uma revisão da literatura sobre o assunto, encontraram taxas de prevalência para Depressão Maior entre 18.5 a 61% e cerca de 60% para alteração de personalidade.

Em outro estudo prospectivo com diagnóstico, realizado por meio de entrevista estruturada, conduzida por psiquiatra, Jorge et al. (30) encontraram uma prevalência de

51.6% para transtorno de humor durante o primeiro ano após o trauma em uma amostra composta por 91 pacientes, 21 deles com TCE grave. Bombardier et al. (39) avaliaram 559 pacientes, um ano após TCE, leve a moderado, através de entrevista por telefone utilizando a “*Patient Health Questionnaire 9-item Depression Scale*” (40). Os autores encontraram uma taxa de prevalência para Depressão de 53.1% de acordo com o critério empregado. Rao et al. (33), em um estudo preliminar, avaliaram 54 pacientes com TCE, 19 deles com TCE grave. Dessa amostra, 32% foi diagnosticada com alteração de personalidade.

I.1.8 Transtornos psiquiátricos, qualidade de vida e TCE

Embora alguns estudos tenham demonstrado associação entre prejuízo na qualidade de vida e estados emocionais negativos ou sintomas de depressão e ansiedade (28, 41, 42), poucos desses estudos avaliaram qualidade de vida em transtornos psiquiátricos diagnosticados, valendo-se de instrumentos diagnósticos estruturados em pacientes com TCE (31, 39). Bryant et al. (31) avaliaram 817 pacientes com TCE leve 12 meses após o trauma, identificando que aqueles diagnosticados com transtorno psiquiátrico, tinham de 2 a 4 vezes mais probabilidade de sofrer prejuízo em sua qualidade de vida. Bombardier et al. (39), em uma coorte de 559 pacientes com TCE leve a grave encontraram que Episódio Depressivo Maior no primeiro ano pós TCE, esteve associado a problemas com mobilidade, atividades de vida diária, dor, desconforto e significativo prejuízo na funcionalidade. O diagnóstico de Depressão era considerado positivo caso o indivíduo relatasse pelo menos um dos seguintes eventos nos 6 meses seguintes ao TCE: diagnóstico de Depressão, uso de antidepressivo para Depressão, consulta devido a queixas depressivas ou tentativa de suicídio. Depressão prévia ao trauma foi considerada no caso do paciente ter recebido um diagnóstico ou tratamento para Depressão ou história de tentativa de suicídio.

Underhill et al. (43), em um estudo longitudinal, entrevistaram por telefone 324 pacientes, 2 anos após o trauma. Os pacientes seriam diagnosticados com Depressão, caso respondessem positivamente à pergunta: “Algum médico já lhe disse que você tem Depressão como consequência de sua lesão cerebral?”. A qualidade de vida foi avaliada de acordo com a “*Life Satisfaction Index I-A*” (44). Os resultados desse estudo mostraram que a Depressão está associada a uma diminuição da qualidade de vida entre sobreviventes de TCE.

Até o momento, não identificamos nenhum estudo que tenha avaliado prospectivamente a qualidade de vida em pacientes diagnosticados com transtornos psiquiátricos de acordo com instrumentos diagnósticos estruturados em uma amostra homogênea de pacientes com TCE grave, com controle das perdas.

I.2 Justificativa

O TCE é um importante problema de saúde pública em vários países, devido às suas altas taxas de incidência, mortalidade e morbidade (5). A morbidade do TCE é heterogênea e resulta em prejuízo funcional a longo prazo, além de importante sobrecarga familiar (45, 46). Depressão e alterações de personalidade têm sido descritas como as síndromes psiquiátricas mais prevalentes após TCE, especialmente após o TCE grave.

Maneiras tradicionais de avaliar desfechos falham ao não considerar valores do paciente, podendo omitir importantes aspectos de sua vida (19). Instrumentos que meçam a qualidade de vida do paciente podem melhorar a identificação do impacto causado pelas sequelas associadas ao trauma e às impressões subjetivas de seu funcionamento físico e status emocional (21). A identificação dos fatores associados a uma melhor ou pior qualidade de vida nesses pacientes, podem auxiliar a guiar

intervenções, visando a melhorar as condições físicas e emocionais desses indivíduos (27).

Poucos estudos tem abordado a avaliação da qualidade de vida, valendo-se de instrumentos diagnósticos estruturados, em pacientes pós TCE diagnosticados com condições psiquiátricas específicas como Depressão Maior e alterações de personalidade, as duas morbidades psiquiátricas mais prevalentes após TCE.

No Brasil, não há nenhum estudo prospectivo abordando qualidade de vida e transtornos psiquiátricos em sobreviventes de TCE. Além disso, não identificamos na literatura, estudos prospectivos que tenham avaliado tal associação em uma amostra homogênea de pacientes com TCE grave.

Embora a literatura apresente relatos de casos e estudos retrospectivos, envolvendo sintomas psiquiátricos pós TCE, há apenas um número limitado desses estudos prospectivos que utilizaram critérios diagnósticos definidos ou instrumentos diagnósticos estruturados. Uma revisão extensa da literatura, realizada pelo Comitê de Pesquisa pós TCE da Associação Americana de Neuropsiquiatria (ANPA) até o ano de 2007, não encontrou nenhum estudos classificado como Classe I ou II (evidências provenientes de estudos prospectivos) pelos critérios de classificação de artigos por métodos diagnósticos da Academia Americana de Neurologia de classificação (47). Amostras pequenas, viés de seleção, desenhos retrospectivos, amostras heterogêneas, uso de medidas psicométricas em lugar de instrumentos diagnósticos estruturados são algumas das limitações metodológicas dos estudos de psiquiatria pós TCE (48).

I.3 Hipótese

A prevalência de transtornos psiquiátricos pós TCE grave é alta, especialmente Episódio Depressivo Maior e alterações de personalidade. Pacientes diagnosticados com tais morbidades apresentam maior prejuízo na qualidade de vida quando comparados com pacientes sem o diagnóstico.

II. Objetivos:

II.1 Objetivo geral:

O objetivo geral do estudo é identificar a prevalência de transtornos psiquiátricos, avaliados prospectivamente, em uma amostra de adultos, aproximadamente 18 meses após TCE grave.

II.2 Objetivos específicos:

- Comparar pacientes diagnosticados e não diagnosticados com Depressão Maior e alterações de personalidade, as duas morbidades psiquiátricas mais prevalentes após TCE grave, em relação a variáveis demográficas, psicossociais e sintomatologia psiquiátrica -sintomas depressivos, de apatia e psicopatologia geral.
- Comparar pacientes diagnosticados e não diagnosticados com Depressão Maior e alterações de personalidade as duas morbidades psiquiátricas mais prevalentes após TCE grave, em relação à qualidade de vida.
- Iniciar linha de pesquisa clínica em aspectos psiquiátricos pós TCE, junto ao Núcleo de Pesquisas em Neurologia Clínica e Experimental da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

III. Métodos:

III.1 Delineamento do estudo

Estudo prospectivo, parte do projeto “Neurotrauma: bases fisiopatológicas, prognósticas e tratamento”, do Núcleo de Pesquisa em Neurologia Experimental e Clínica (NUPNEC) da UFSC. Os dados demográficos, clínicos, neurocirúrgicos, radiológicos e laboratoriais foram obtidos na sala de emergência e durante a admissão na UTI do Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, como parte do nosso protocolo de pesquisa (15, 49).

Os critérios de inclusão foram: a) TCE grave definido pela ECG como pontuação menor ou igual a 8 ou evolução para essa pontuação nas primeiras 48 horas da admissão; b) Idade maior ou igual a 18 anos na admissão; c) residente na região metropolitana de Florianópolis (cerca de 800.000 habitantes). Vítimas de acidente por armas de fogo foram excluídos.

Incluímos apenas pacientes com TCE grave para tornar a amostra homogênea, o que nos permitiria uma interpretação mais fidedigna dos resultados.

Aproximadamente, 18 meses após o trauma foi feito contato com os pacientes para a avaliação de fase tardia que incluía: avaliação psiquiátrica (diagnóstica e sintomatológica), qualidade de vida, neuropsicológica, endocrinológica, independência funcional e nova coleta de sangue para avaliação laboratorial.

III.2 Participantes

Entre maio de 2006 e novembro de 2009, 76 pacientes residentes na região metropolitana de Florianópolis foram admitidos na UTI do HGCR, com TCE grave. Vinte e quatro pacientes (32%) morreram durante a hospitalização, 3 (4%) morreram após a alta hospitalar e 1 (1.3%) se mantém em estado vegetativo persistente. Um paciente (3.0%) foi vítima de atropelamento, 3 (9.1%) de agressão, 7 (21.2%) de

quedas, 9 (27.3%) de acidente de carro e 13 (39.4%) foram vítimas de acidente de motocicleta. Entre os 48 pacientes elegíveis, 33 (68.8%) completaram a avaliação psiquiátrica e de qualidade de vida (Figura 1). Todos os pacientes foram recrutados do HGCR, centro de referência em trauma, que assiste uma população de aproximadamente 800.000 habitantes da região metropolitana de Florianópolis.

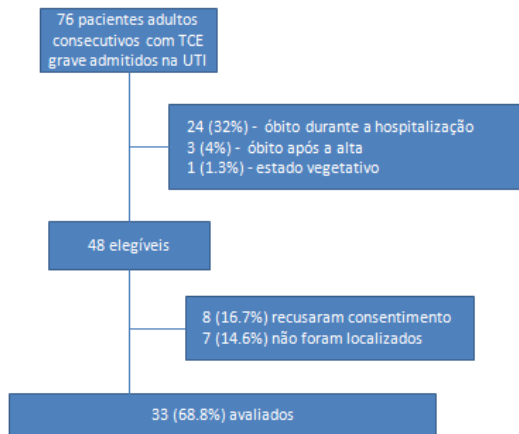


Figura 1. Curso da amostra para avaliação psiquiátrica e de qualidade de vida dos pacientes admitidos consecutivamente na UTI do HGCR devido a TCE grave (exceto por arma de fogo), 18 meses em média após o trauma.

III.3 Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSC (Projeto nº 163-05). Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes e de pelo menos um familiar ou responsável legal.

III.4 Medidas

III.4.1 Gravidade do trauma

A gravidade do trauma foi considerada de acordo com a ECG (13). Pacientes que, no momento do atendimento médico, apresentassem valor da ECG menor ou igual a 8, ou que evoluíssem para essa pontuação, dentro das primeiras 48 horas após a admissão, foram classificados com TCE grave.

III.4.2 Avaliação de fase aguda

Dados demográficos, clínicos, neurocirúrgicos, radiológicos e laboratoriais foram obtidos prospectivamente na sala de emergência e durante a admissão na UTI, como parte do nosso protocolo de pesquisa (15, 49) e incluía: sexo, idade, pontuação na ECG, status pupilar, classificação de Marshall com base na TC de crânio (50), presença de Hemorragia Subaracnóide (HSA) na TC, presença de trauma associado (coluna, tórax, abdome ou membros). Parâmetros respiratórios e hemodinâmicos, nível sérico de eletrólitos e gasometria foram obtidos na manhã seguinte à admissão na UTI, em média 12 horas após o traumatismo, (variando de 6.5 a 19 horas). Presença de infecção respiratória ou urinária e insuficiência renal, durante a hospitalização, foram observadas. As variáveis clínicas coletadas estão expressas na Tabela 2.

Tabela 2. Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes admitidos na UTI com TCE grave, avaliados e não-avaliados para transtornos psiquiátricos e qualidade de vida 18±6 (média ±DP) meses após o trauma

	Pacientes (total) n = 48 (100%)	Avaliação psiquiátrica		Valor do "p"
		Não n = 15 (31%)	Sim n = 33 (69%)	
Variáveis clínicas, demográficas, radiológicas e neurocirúrgicas				
Sexo				
Masculino	42 (87.5)	13 (86.7)	29 (87.9)	1.00
Feminino	6 (12.5)	2 (13.3)	4 (12.1)	
Idade (anos), média (± DP)	32.33 (11.71)	34.47 (13,12)	31.36 (11.09)	0.40
ECG na admissão				
7 or 8	20 (41.6)	5 (33.3)	15 (45.5)	0.52
5 or 6	14 (29.2)	4 (26.7)	10 (30.3)	
3 or 4	14 (29.2)	6 (40)	8 (24.2)	
Pupilas na admissão				
Isocórica	32 (66.7)	10 (66.7)	22 (66.7)	0.78
Anisocórica	15 (31.3)	5 (33.3)	10 (30.3)	
Midriática	1 (2.1)		1 (3)	
Classificação de Marshall TC ^a				
Lesão tipo I	3 (6.3)	1 (6.7)	2 (6.3)	0.50
Lesão tipo II	10 (20.8)	4 (26.7)	6 (18.8)	
Lesão tipo III	7 (14.6)	3 (20)	4 (12.5)	
Lesão tipo IV	4 (8.3)	1 (6.7)	3 (9.4)	
Lesão de massa evacuada	15 (31.3)	2 (13.3)	13 (40.6)	
Lesão não-evacuada	8 (16.6)	4 (26.6)	4 (12.4)	
Presença de HSA na TC ^c				
Sim	28 (58.3)	7 (50)	21 (67.7)	0.33
Não	17 (35.4)	7 (50)	10 (32.3)	
Neurocirurgia				
Sim	29 (60.4)	9 (60)	20 (60.6)	1.00
Não	19 (39.6)	6 (40)	13 (39.4)	
Trauma associado				
Sim	33 (68.8)	9 (60)	24 (72.7)	0.50
Não	15 (31.2)	6 (40)	9 (27.3)	
Tipo e trauma associado				
Tórax				
Sim	8 (16.7)	2 (13.3)	6 (18.2)	1.00
Não	40 (83.3)	13 (86.7)	27 (81.8)	
Abdominal				
Sim	2 (4.2)	0	2 (6.1)	1.00
Não	46 (95.8)	15 (100)	31 (93.9)	
Membros				
Sim	14 (29.2)	5 (33.3)	9 (27.3)	0.74
Não	34 (70.8)	10 (66.7)	24 (72.7)	
Infecção respiratória durante hospitalização ^a				
Sim	27 (56.3)	8 (53.3)	19 (59.4)	0.76
Não	20 (41.7)	7 (46.7)	13 (40.6)	
Infecção urinária durante hospitalização ^a				
Sim	6 (12.5)	2 (13.3)	4 (12.5)	1.00
Não	41 (85.4)	13 (86.7)	28 (87.5)	
Insuficiência renal durante hospitalização ^a				
Sim	4 (8.3)	1 (6.7)	3 (9.4)	1.00
Não	43 (89.6)	14 (93.3)	29 (90.6)	

	Pacientes (total) n = 48 (100%)	Avaliação psiquiátrica		Valor do "p"
		Não n = 15 (31%)	Sim n = 33 (69%)	
Dias de hospitalização na UTI (média ± DP)	12 (8.9)	10.7 (6.0)	12.6 (9.9)	0.75
Dias de hospitalização total (média ± DP)	27 (19.0)	22.7 (12.6)	28.9 (21.3)	0.47
Parâmetros respiratórios e hemodinâmicos na admissão da UTI, média (± DP)				
FIO ₂ ^b	62 (24)	61 (22)	62 (23)	0.93
PEEP ^b	6.2 (4.4)	5.7 (2.8)	6.3 (5.1)	0.67
PAS	126 (23)	122 (23)	128 (22)	0.37
PAD	76 (14)	76 (15)	77 (16)	0.85
FC	90 (22)	92 (17)	90 (24)	0.68
FR	20 (13.0)	19.0 (11.8)	21.8 (16.2)	0.34
Parâmetros laboratórios na admissão da UTI média (± DP)				
Glicemia (mg/dL) ^c	145.7 (35.6)	140.4 (32.8)	149.1 (35.9)	0.54
Hematócrito (%)	33.5 (6.7)	33.4 (4.6)	33.5 (7.6)	0.97
Hemoglobina (g/100 mL)	12.4 (5.0)	11.2 (1.7)	12.8 (5.8)	0.31
Leucócitos (per mm ³) ^c	17637 (17920)	14720 (5485)	18991 (21700)	0.48
Plaquetas (per mm ³) ^c	193266 (50128)	180018 (40123)	200133 (52992)	0.22
Uréia (mg/dL) ^b	29.4 (8.9)	29.4 (9.1)	29.3 (8.9)	0.98
Creatinina (mg/dL) ^b	0.89 (0.19)	0.84 (0.17)	0.92 (0.20)	0.19
Sódio (mEq/L) ^b	140.1 (5.0)	139.0 (3.3)	140.6 (5.6)	0.34
Potássio (mEq/L) ^b	4.7 (5.3)	3.9 (0.5)	5.0 (6.4)	0.31
Parâmetros gasométricos na admissão da UTI mean (± SD)^c				
pH	7.35 (0.08)	7.34 (0.06)	7.38 (0.07)	0.10
HCO ₃ (mmol/L)	20.11 (7.94)	19.32 (7.47)	20.62 (8.32)	0.95
PO ₂ (mmHg)	232.90 (120.180)	230.44 (100.23)	232.10 (128.3)	0.93
PCO ₂ (mmHg)	31.87 (7.40)	33.72 (6.45)	31.14 (7.50)	0.33
Saturação de O ₂ (%)	98.15 (5.45)	98.88 (2.50)	96.97 (6.74)	0.40

a = 1 perda; b = 2 perdas; c = 3 perdas. ECG = Escala de Coma de Glasgow; FC/FR = Frequência cardíaca e respiratória; FIO₂ = Fração de oxigênio inspirado durante ventilação mecânica; HSA = Hemorragia Subaracnóidea; PAS/PAD = pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica; PEEP = Pressão final expiratória positiva durante ventilação mecânica; TC = Tomografia computadorizada de crânio.

III.4.3 Avaliação de fase tardia

Na fase tardia -aproximadamente 18 meses após o trauma- foi realizada a avaliação psiquiátrica e de qualidade de vida, além da avaliação neuropsicológica, de independência funcional, endocrinológica e coleta de sangue para avaliação laboratorial.

III.4.3.1 Avaliação psiquiátrica

A avaliação psiquiátrica e de qualidade de vida foi realizada 18.4 ± 6 (DP) meses após o TCE, entre junho de 2008 e setembro de 2010. Os pacientes foram avaliados simultaneamente por dois psiquiatras certificados (Alexandre Paim Diaz e Marcelo Libório Schwarzbold), cegos para as variáveis de fase aguda, no ambulatório do Hospital Universitário da UFSC. As avaliações duravam em média 3 horas, com um intervalo de 30 minutos. O protocolo utilizado (Anexo) incluía:

- a) Avaliação diagnóstica por meio de Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID-I)(51), para a identificação de transtornos psiquiátricos prévios ou posteriores ao trauma. A SCID-I é um instrumento diagnóstico traduzido e validado para o português (52). O diagnóstico de Alteração de personalidade foi determinado de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4ª edição (DSM-IV) (29).
- b) Sintomas depressivos e ansiosos foram quantificados pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) (53), Escala de Depressão de Beck (BDI) (54) e pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) (35), esta última um instrumento válido para a medida de depressão e ansiedade em pacientes com condições médicas gerais. Em todas essas escalas, maior pontuação corresponde a maior sintomatologia depressiva.
- c) Psicopatologia geral foi avaliada pela Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) (55), com maior pontuação correspondendo a maior sintomatologia psiquiátrica geral.
- d) Apatia avaliada pela Escala de Avaliação de Apatia (AES) (56). Na AES, pontuações maiores correspondem a maior sintomatologia apática.

Todas as escalas psicométricas citadas, HAM-D, BDI, HADS, e BPRS, com exceção da AES, possuem tradução e validação em português (57-60).

III.4.3.2 Avaliação da Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelo Questionário Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida SF-36 (Brasil SF-36) (20, 22) (Anexo). A SF-36 é um instrumento mundialmente empregado, o qual é subdividida em 8 domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Os somatórios dos itens de cada domínio é transformado em uma escala linear que varia de 0 a 100, com maiores valores correspondendo a melhor qualidade de vida (21). O conjunto desses domínios pode ser resumido em duas medidas, o componente físico e o componente mental.

III.5 Análise estatística

As variáveis contínuas foram testadas de acordo com sua distribuição paramétrica ou não-paramétrica, utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis contínuas com distribuição paramétrica, a comparação entre os grupos foi feita pelo teste t. Para as variáveis contínuas com distribuição não-paramétrica, foi utilizado o teste Mann-Whitney. Para variáveis categóricas, as comparações entre os grupos foram feitas usando o teste do chi-quadrado. Teste exato de Fischer foi usado quando o teste do chi-quadrado não era apropriado devido ao tamanho da amostra. As análises foram bi-caudais. O erro de tipo I admitido foi de até 5% ($p < 0.05$).

IV. RESULTADOS

IV.1 Características clínicas e demográficas da amostra

A tabela 2 mostra a distribuição das variáveis demográficas e de hospitalização dos sujeitos elegíveis avaliados e não avaliados. A idade média foi de 32.3 (DP, ± 11.7) anos, e 87.5% ($n = 42$) eram homens. Os sujeitos avaliados ($n = 33$) e não avaliados (n

= 15) para os transtornos e sintomatologia psiquiátrica não diferiram significativamente em relação ao sexo, idade, ECG da admissão, status pupilar, Classificação de Marshall, presença de HSA, neurocirurgia, trauma associado, presença de infecção respiratória ou urinária ou insuficiência renal durante internação na UTI e parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e laboratoriais ($p > 0.33$).

IV.2 Prevalência dos transtornos psiquiátricos

A tabela 3 mostra a prevalência do diagnóstico psiquiátrico nos 33 pacientes submetidos à avaliação tardia.

Tabela 3. Prevalência de transtornos psiquiátricos em uma amostra de 33 sobreviventes de traumatismo crânio-encefálico grave.

	Início do transtorno psiquiátrico			Prevalência do transtorno psiquiátrico		
	Antes do TCE		Após o TCE	Durante a vida		Atual ^c
	n	%	n	%	n	%
Alterações de personalidade	0	0.0	11	33.3	11	33.3
Transtorno delirante	0	0.0	1	3.0	1	3.0
Episódio Depressivo Maior	2	6.1	9	27.3	11	33.3
Transtorno Bipolar tipo I ^a	1	3.0	1	3.0	2	6.1
Transtorno de Pânico	1	3.0	0	0.0	1	3.0
Transtorno de Ansiedade Generalizada	0	0.0	5	15.1	5	15.1
Transtorno do Stress Pós-Traumático	1	3.0	0	0.0	1	3.0
Dependência de álcool	2	6.1	3	9.1	5	15.1
Abuso de álcool	10	30.3	0	0.0	10	30.3
Abuso de canabinoide	9	27.3	0	0.0	9	27.3
Abuso de cocaína e derivados	4	12.1	1	3.0	5	15.1
Abuso de anfetamínicos	2	6.1	0	0.0	2	6.1
Abuso de opióide	1	3.0	0	0.0	1	3.0
Abuso de benzodiazepínicos	1	3.0	0	0.0	1	3.0

^a Um paciente teve um Episódio Depressivo Maior antes do TCE e um episódio maniaco após o TCE. O outro paciente teve um episódio depressivo e um episódio maniaco após o TCE. ^b Nível de "p" determinado pelo Chi-quadrado. ^c Presença de um transtorno psiquiátrico 18 ± 6 (média ± DP) meses após o TCE grave.

Houve um aumento significativo nos casos de alteração de personalidade ($p < 0.0001$), episódio depressivo maior ($p = 0.02$) e transtorno de ansiedade generalizada ($p = 0.02$) após o TCE. Houve um decréscimo significativo na prevalência de abuso de álcool e canabinoide ($p = 0.001$). A prevalência dos outros transtornos psiquiátricos não alteraram significativamente após o TCE ($p > 0.15$). Episódio Depressivo Maior (EDM) atual (no momento da avaliação) foi encontrado em 30.3% da amostra (10 casos). Prevalência durante a vida foi de 33.3% (11 pacientes). Nove pacientes (81.2% dos atualmente deprimidos) tiveram o início de seu quadro após o TCE.

A prevalência de alteração de personalidade na amostra foi de 33.3%. Doze pacientes (36.4%) foram diagnosticados com dependência de álcool e/ou abuso de uma ou mais substâncias (incluindo álcool, canabinóides, cocaína, anfetamina, opióide e benzodiazepínicos).

Em relação aos Transtornos de Ansiedade, Transtorno de Pânico foi diagnosticado em 2 pacientes, um deles com o início do quadro após o TCE, e cinco pacientes tiveram o diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizada, todos com início após o TCE. O único paciente diagnosticado com Transtorno do Estresse pós-traumático teve o início dos seus sintomas antes do TCE. Dez pacientes foram diagnosticados com abuso de álcool antes do TCE de acordo com a SCID-I. Desses, apenas 2 ainda mantinham o comportamento abusivo no momento da avaliação. Cinco pacientes foram diagnosticados com dependência alcoólica, 3 deles com início após o TCE.

IV.3 Transtornos psiquiátricos e qualidade de vida

A tabela 4 mostra as variáveis demográficas, psicossociais, psiquiátricas e a pontuação em cada um dos domínios da SF-36, dos pacientes diagnosticados e não

diagnosticados com EDM atual e dos pacientes diagnosticados e não diagnosticados com alteração de personalidade. Os pacientes com e sem EDM não diferiram significativamente em relação ao sexo, idade, escolaridade, status laboral, estado civil e situação de litígio, presença de alteração de personalidade e dependência e/ou abuso de substâncias psicoativas após o TCE ($p \geq 0.13$).

Tabela 4. Comparação em relação a variáveis demográficas, sociais, psiquiátricas e qualidade de vida entre os pacientes com e sem Episódio Depressivo Maior e entre os pacientes com e sem alterações de personalidade em média 18 meses após o TCE.

Variáveis sócio-demográficas	Pacientes n = 33 (100%)		EDM atual		Alteração de personalidade		Valor de "p" ^{a,c}
	Sim n = 10 (30.3%)	Não n = 23 (69.7%)	Sim n = 11 (33.3%)	Não n = 22 (66.7%)	Sim n = 11 (33.3%)	Não n = 22 (66.7%)	
Sexo							
Masculino	29 (87.9)	19 (82.6)	10 (100)	4 (17.4)	10 (90.9)	3 (13.6)	1.00
Feminino	4 (12.1)	4 (17.4)	0		1 (9.1)		
Idade, média (±DP)	31.36 (11.0)	30.3 (11.9)	33.7 (8.9)		37.2 (11.6)		0.03
Escolaridade, média (± DP)	9.9 (4.7)	10.5 (4.9)	8.5 (3.7)		9.3 (5.7)	10.3 (4.2)	0.57
Status laboral^a							
Empregado	15 (45.5)	11 (50.0)	04 (40.0)		0	15 (71.4)	
Desempregado	17 (51.5)	11 (50.0)	06 (60.0)		11 (100.0)	06 (28.6)	< 0.001
Estado civil							
Casado/junção estável	15 (45.5)	08 (34.8)	07 (70)		07 (63.6)	08 (36.4)	0.13
Solteiro/separado	18 (54.5)	15 (65.2)	03 (30)		04 (36.4)	14 (63.6)	
Situação de litígio							
Sim	11 (33.3)	09 (39.1)	02 (20)		04 (36.4)	07 (31.8)	1.00
Não	22 (66.7)	14 (60.9)	08 (80)		07 (63.6)	15 (68.2)	
Avaliação psiquiátrica							
Alteração de personalidade							
Sim	11 (33.3)	7 (30.4)	4 (40)		NA	NA	NA
Não	22 (66.7)	16 (69.6)	6 (60)				
Diagnóstico de EDM							
Sim	11 (33.3)	NA	NA		4 (36.4)	6 (27.3)	0.67
Não	22 (66.7)	NA	NA		7 (63.6)	16 (72.7)	

	Pacientes n = 33 (100%)	EDM atual		Valor de "p" ^c	Alteração de personalidade		Valor de "p" ^c
		Sim n = 10 (30.3%)	Não n = 23 (69.7%)		Sim n = 11 (33.3%)	Não n = 22 (66.7%)	
Dependência de álcool ou abuso de álcool/outras drogas psicoativas após TCE							
Sim	12 (36.4)	4 (40)	8 (34.8)	1.00	3 (27.3)	9 (40.9)	0.70
Não	21 (63.6)	6 (60)	15 (65.2)		8 (72.7)	13 (59.1)	
AES, média (±DP)^b	28.4 (14.9)	33.4 (16.2)	26.3 (14.1)	0.21	42.2 (17.3)	21.6 (6.9)	< 0.001
HADS, média (±DP)	10.5 (7.9)	18.9 (7.3)	6.6 (4.6)	< 0.001	10.9 (8.2)	10.27 (8.0)	0.84
BPRS, média (±DP)	7.1 (7.3)	11.8 (8.2)	5.1 (6.1)	0.01	12.6 (8.5)	4.4 (4.9)	< 0.001
Qualidade de vida, domínios da SF-36, média (±DP)							
Capacidade funcional	65 (29.1)	47 (25.8)	73.2 (27.3)	0.02	46 (29.9)	73.6 (24.9)	0.01
Aspectos físicos	45.3 (45.5)	12.5 (31.7)	60.2 (43.4)	0.01^d	25 (37.6)	54.5 (46.7)	0.09 ^d
Dor	74.1 (28.3)	56.6 (32.0)	82.1 (23.0)	0.01	78.6 (23.5)	72.1 (30.5)	0.56
Estado geral de saúde	74.6 (18.9)	58.2 (17.7)	82.1 (14.4)	< 0.001	63.6 (19.33)	79.6 (16.9)	0.02
Vitalidade	59.8 (24.8)	42 (26.5)	67.9 (19.7)	< 0.001	51.5 (21.6)	63.6 (25.7)	0.20
Aspectos sociais	66.4 (36.6)	35 (35.7)	80.7 (27.5)	< 0.001	47.5 (35.3)	75 (34.7)	0.05
Aspectos emocionais	46.9 (45.5)	20 (42.2)	59.1 (42.3)	0.03^d	23.3 (41.7)	57.6 (43.9)	0.06 ^d
Saúde mental	67.2 (29.0)	35.7 (29.8)	81.5 (13.3)	< 0.001^d	60.4 (29.4)	70.27 (29.0)	0.41 ^d

a = 1 pacientes nunca trabalhou; b = 1 perda; c = nível de significância analisado pelo teste "t de student"; d = nível de significância analisado pelo teste de Mann-Whitney devido à distribuição não paramétrica das variáveis; AES = Escala de avaliação de apatia; BPRS = Escala de avaliação de psicopatologia geral; HADS = Escala hospitalar de ansiedade e depressão; EDM = Episódio Depressivo Maior; NA = Não se aplica; SF-36 = Questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36.

Pacientes com EDM atual apresentaram maior pontuação na HADS e BPRS que os pacientes sem EDM ($p < 0.01$). Pontuação na AES, que avalia sintomas de apatia, foram similares nos dois grupos ($p = 0.21$). Em comparação com os pacientes sem EDM atual, aqueles com o diagnóstico mostraram prejuízo em todos os domínios da SF-36 ($p \leq 0.02$).

Pacientes com e sem alteração de personalidade não diferiram significativamente em relação ao sexo, escolaridade, situação de litúgio, prevalência de EDM durante a vida e abuso de substâncias psicoativas após o TCE ($p \geq 0.13$). O grupo com alteração de personalidade é significativamente mais velho ($p = 0.03$) que o grupo sem a alteração, além de apresentarem uma maior taxa de desemprego/afastamento por problema de saúde ($p = 0.03$). Pacientes com alteração de personalidade apresentaram mais apatia de acordo com a AES e mais sintomas de psicopatologia geral de acordo com a BPRS ($p < 0.001$) comparados àqueles sem alteração de personalidade após o TCE. Presença de alteração de personalidade não foi associada ao aumento na pontuação na HADS ($p = 0.84$). Em relação aos domínios da SF-36, os pacientes com alteração de personalidade apresentaram menor pontuação nos domínios capacidade funcional, estado geral de saúde e aspectos emocionais ($p \leq 0.05$). Também apresentaram uma tendência não significativa para menor pontuação nos domínios aspectos físicos ($p = 0.09$) e aspectos emocionais ($p = 0.06$). Alteração de personalidade não esteve associada à dor ($p = 0.56$) e saúde mental ($p = 0.41$).

V. DISCUSSÃO

Nesse estudo, uma amostra representativa de pacientes admitidos na UTI sobreviventes de TCE grave foi avaliada prospectivamente em relação às variáveis clínicas da hospitalização e submetida à avaliação psiquiátrica e de qualidade de vida

em fase tardia. EDM atual e alteração de personalidade foram as morbidades psiquiátricas mais prevalentes e as duas condições estiveram associadas a prejuízo na qualidade de vida.

Poucos estudos avaliaram a associação entre qualidade de vida e transtornos psiquiátricos diagnosticados através de instrumentos diagnósticos estruturados e validados (31, 39) e, pelo que sabemos, este é o primeiro estudo que avaliou uma amostra homogênea de pacientes com TCE grave, controlando as perdas assim como as variáveis clínicas de hospitalização.

O TCE tem uma prevalência significativa em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, onde as estatísticas são escassas e as consequências psiquiátricas virtualmente desconhecidas (15, 45). Limitações dos estudos que avaliam transtornos e sintomatologia psiquiátrica pós TCE incluem desenhos retrospectivos, avaliação de sujeitos provenientes de ambulatórios de referência e uso de amostras heterogêneas em relação à gravidade do TCE. Além disso, a avaliação psiquiátrica é frequentemente realizada por meio de instrumentos que não correspondem aos sistemas nosológicos atuais de classificação, ou incluem apenas mensuração de sintomas, sem um diagnóstico formal do transtorno psiquiátrico. Finalmente, a perda de seguimento é comum em estudos de longo prazo em TCE, o que pode ser particularmente problemático no caso das manifestações psiquiátricas (61).

Nesse estudo, procuramos abordar essas questões metodológicas avaliando em fase tardia uma amostra homogênea de pacientes vítimas de TCE admitidos consecutivamente em UTI utilizando-se instrumentos diagnósticos estruturados.

Lesões secundárias ao TCE, especialmente relacionadas à hipóxia e hipotensão, estão associadas a prejuízo cognitivo 6 meses após o trauma (62). O mesmo raciocínio pode ser estendido às sequelas psiquiátricas, especialmente àquelas mais relacionadas à

gravidade do trauma, como as alterações de personalidade. Nesse sentido, o fato de as duas amostras de nosso estudo (pacientes avaliados e não avaliados) não diferirem significativamente em relação às variáveis clínicas já citadas, sugere que os sujeitos avaliados possam ser representativos da amostra total. As duas amostras também não diferiram em relação ao sexo e idade.

A maioria dos pacientes (90%) com EDM atual tiveram o início do seu quadro depressivo após o TCE. Essa prevalência e relação temporal com o trauma são compatíveis com vários estudos, não só confirmando que EDM é comum em pacientes vítimas de TCE, mas também sugerindo um papel causal nos sintomas depressivos (38, 48). Tate et al. (63) relataram que alteração de personalidade também pode ser resultado não só dos efeitos diretos do trauma, mas também de efeitos indiretos como as reações e respostas do indivíduo aos prejuízos causado pelas sequelas do trauma, a fatores ambientais e a traços pré-mórbidos de personalidade. Prigatano et al. (64) sugere(m) que os pacientes que falham repetidamente em uma variedade de tarefas podem se tornar deprimidos ou ansiosos. Suas limitações cognitivas e de habilidades motoras também podem resultar em isolamento social. Esses pacientes podem se tornar irritados e apáticos tão somente devido às mudanças psicossociais associadas ao traumatismo craniano. Assim, parece que há um número de pacientes com alteração de personalidade claramente associada a uma “causa orgânica” e outras mais associadas a “fatores psicogênicos”. Talvez os critérios do DSM-IV sejam pouco sensíveis para discriminar esses pacientes, apesar de sabermos que, muitas vezes, esses fatores, orgânicos e psicogênicos, se sobrepõem.

Como esperado, os pacientes com EDM tiveram uma alta pontuação na HADS (sintomas depressivos) e BPRS (psicopatologia geral) comparado aos não deprimidos. Nós usamos a HADS em virtude desse instrumento apresentar menos itens que

incluíssem sintomas somáticos, na tentativa de se reduzir um possível viés de confusão, uma vez que estamos lidando com pacientes em boa parte politraumatizados, cujas queixas dolorosas, ou de insônia, muitas vezes não estão relacionadas necessariamente aos sintomas de humor. Escolaridade, desemprego, estado civil e abuso de substâncias não diferiram entre os grupos, apesar de estudos mostrarem a associação dessas variáveis com sintomatologia depressiva (23, 30, 65-69). Situação de litígio também não diferiu entre os grupos, o que pode minimizar o efeito de possíveis queixas depressivas associadas à intenção de ganho secundário. A apresentação clínica da Depressão no paciente pós TCE pode ser diferente do paciente com Depressão na população geral. Seel et al. (21) descrevem que, nos pacientes pós TCE, humor depressivo é caracterizado por mais irritabilidade, raiva e agressividade que por tristeza e anedonia. Assim, sua alta prevalência, a apresentação clínica muitas vezes atípica e o fato de estar associada à pior qualidade de vida do indivíduo justificam a busca ativa de seu diagnóstico.

Estudos em pacientes com alteração de personalidade, usando as definições nosológicas atuais, não são comuns na literatura. Utilizando os critérios do DSM-IV, Pelegrín-Valero et al. (32) encontraram alteração de personalidade em 60% de uma amostra de pacientes com TCE grave 3 a 11 meses após o trauma. Em um estudo preliminar com pacientes ambulatoriais com TCE de diferentes gravidades, Rao et al. (33) encontraram alteração de personalidade em 32% dos pacientes. Alteração de personalidade foi associada com maior severidade do TCE, prejuízo cognitivo e desemprego. Em nosso estudo, alteração de personalidade também esteve associada a pior status laboral, uma vez que todos os pacientes com esse diagnóstico, ou estavam em licença para tratamento de saúde, ou desempregados. Assim como no estudo de Pelegrín-Valero, o tipo apático foi a alteração de personalidade mais encontrada em

nosso estudo, como evidenciado pela alta pontuação na AES (escala de avaliação de apatia). No entanto, os pacientes com alteração de personalidade não diferiram dos pacientes sem o diagnóstico em relação à presença de Episódio Depressivo Maior e sintomatologia depressiva pela HADS, um achado que reforça o conceito de que apatia e depressão são condições nosológicas independentes (70). Além disso, pacientes com alteração de personalidade eram mais velhos que o grupo de comparação. Achados similares tem sido descritos no caso de sequelas funcionais do TCE (71).

Pacientes com alteração de personalidade, quando comparados àqueles sem alteração de personalidade, tiveram pontuação significativamente menor nos domínios capacidade funcional, estado geral de saúde e aspectos sociais da SF-36. Por outro lado, pacientes com EDM atual, comparados àqueles sem a condição, tiveram pontuação significativamente menor em todos os domínios da SF-36. Assim, parece que a Depressão afeta a qualidade de vida em pacientes com TCE de uma forma mais abrangente, talvez devido à sua maior variedade de sintomas, incluindo, por exemplo, alteração em funções vegetativas e perda de energia.

Curiosamente, pacientes com e sem alteração de personalidade não diferiram em relação ao domínio saúde mental. Anosognosia, prejuízo cognitivo e apatia podem, em parte, explicar esses resultados). Anosognosia é a dificuldade em reconhecer a presença da doença. Resistência e negação das deficiências e uma inabilidade em reconhecer áreas de prejuízo funcional como consequências diretas do traumatismo craniano podem estar na base dessa dificuldade (72). Déficits cognitivos, os quais podem influenciar a dificuldade do paciente em ter um juízo crítico adequado de sua situação atual, podem ser mais prevalentes no grupo de pacientes com alterações de personalidade (73). Apatia, que pode ser definida como “perda do interesse ou motivação”, ausência de resposta a estímulos (74), e que foi significativamente maior nos pacientes com

alterações de personalidade, pode também contribuir para a dificuldade no reconhecimento das deficiências causadas pelo trauma (75). Pacientes apáticos, por exemplo, podem não se considerar prejudicados pelos seus sintomas. Essa dificuldade está frequentemente associada à pobre recuperação e aproveitamento nos tratamentos de reabilitação e a uma pior qualidade de vida (76). Além disso, instrumentos desenvolvidos para uma mensuração geral da qualidade de vida, isto é, não específico para pacientes com TCE, como a SF-36, podem não ser os mais apropriados na avaliação da qualidade de vida nessa população (21, 77), gerando um erro de tipo II. No entanto, Guilfoyle et al. (21) analisaram a validade interna dos domínios da SF-36 e concluíram que os domínios da SF-36 são válidos para a mensuração da qualidade de vida em pacientes com TCE.

Esse estudo tem limitações que devem ser apontadas e que são pelo menos em parte devido ao atual campo de conhecimento desse tema. Primeiramente, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno. Apesar de nossos esforços, não conseguimos localizar e entrevistar todos os pacientes elegíveis. Assim, tentamos minimizar um possível viés de seleção mostrando que os pacientes avaliados e os não avaliados não diferiram significativamente em relação a variáveis como sexo e idade e às variáveis clínicas da hospitalização. Em segundo lugar, não pudemos comparar a qualidade de vida de nossa amostra com a da população geral porque não há a pontuação normatizada da SF-36 para a população brasileira. Em terceiro, o próprio conceito clínico de alteração de personalidade, pobremente especificado nos atuais sistemas de classificação, com poucos instrumentos estruturados apropriados para esse diagnóstico, pode ser questionável (78). Finalmente, e como já assinalado, características específicas de pacientes com TCE podem também interferir na interpretação dos resultados da SF-36 (21, 77).

Na última década, esforços tem sido feitos em direção ao desenvolvimento de estratégias neuroprotetoras em TCE, porém os resultados de estudos experimentais não foram suficientemente reproduzidos para a prática clínica (67). Estudos prognósticos de mortalidade como principal desfecho são evidentemente fundamentais, mas, com a evolução no atendimento e intervenção precoce no TCE, desfechos como transtornos psiquiátricos, desempenho cognitivo e qualidade de vida vão se tornando evidentemente importantes e instrumentos que levem em conta características específicas de pacientes com TCE, necessários (77).

Um impacto imediato na avaliação de transtornos psiquiátricos pós TCE é no avanço na identificação e tratamento dos transtornos mentais, os quais são muitas vezes considerados como reações “normais” a um evento devastador. A carência de definições mais específicas para alterações de personalidade também é marcante, apesar de sua alta prevalência e impacto na vida dos pacientes. Talvez essa seja uma das razões do sub diagnóstico dessa morbidade na prática clínica dos pacientes vítimas de TCE.

Decisões diagnósticas e terapêuticas são muitas vezes baseadas no prognóstico da doença. Vários estudos têm identificado variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais, radiológicas e neurocirúrgicas como marcadores preditivos de mortalidade (45, 49). Estudos futuros bem controlados são necessários para investigar fatores prognósticos relacionados a transtornos psiquiátricos e cognição após TCE para o melhor conhecimento dos mecanismos, prevenção e tratamentos dessas condições.

VI. CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES

A prevalência de transtornos psiquiátricos encontrada em nosso estudo foi alta, especialmente Episódio Depressivo Maior e alteração de personalidade. Essa

prevalência é compatível com a encontrada em outros estudos (30, 33), não só confirmando que essas morbidades são comuns em pacientes vítimas de TCE mas também sugerindo um papel causal do TCE para esses transtornos (38, 48).

No caso do EDM, apesar de estudos mostrarem a associação da escolaridade, desemprego, estado civil e abuso de substâncias com sintomatologia depressiva (23, 30, 65-69), essas variáveis não diferiram entre os grupos com e sem EDM em nossa amostra. Não houve diferença também em relação à situação de litígio, o que pode minimizar a associação de queixas depressivas à intenção de ganho secundário. Pacientes com EDM tiveram pontuação significativamente menor em todos os domínios da SF-36 comparados aos não deprimidos. Assim, parece que a Depressão afeta a qualidade de vida em pacientes com TCE de uma forma mais abrangente. Portanto, a alta prevalência de EDM, sua apresentação clínica muitas vezes atípica e o fato de estar associada à pior qualidade de vida do indivíduo justificam a busca ativa de seu diagnóstico em pacientes com TCE grave.

Pacientes com alteração de personalidade não diferiram dos pacientes sem o diagnóstico em relação à presença de Episódio Depressivo Maior e sintomatologia depressiva pela HADS, um achado que reforça o conceito de que apatia e depressão são condições nosológicas independentes (70). Pacientes com alteração de personalidade, quando comparados àqueles sem alteração de personalidade, tiveram pontuação significativamente menor em apenas 3 dos 8 domínios da SF-36 (capacidade funcional, estado geral de saúde e aspectos sociais). Anosognosia, prejuízo cognitivo e apatia, não raros em pacientes com alteração de personalidade, podem em parte explicar esses achados. Tais condições também estão associadas a á pobre recuperação e aproveitamento nos tratamentos de reabilitação (76).

Um impacto imediato na avaliação de transtornos psiquiátricos pós TCE deve ser feito no avanço da identificação e tratamento desses transtornos mentais, os quais são muitas vezes identificados como reações “normais” a um evento devastador. Com a evolução no atendimento e intervenção precoce no TCE, desfechos como transtornos psiquiátricos, desempenho cognitivo e qualidade de vida vão se tornando evidentemente importantes. Estudos futuros bem controlados são necessários para investigar fatores prognósticos relacionados a transtornos psiquiátricos e cognição após TCE.

VII. REFERÊNCIAS

1. Thurman D, Guerrero J. Trends in hospitalization associated with traumatic brain injury. *Jama*. 1999 Sep 8;282(10):954-7.
2. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2010 Mar-Apr;25(2):72-80.
3. Masini M. Epidemiological study of head injuries in the Federal District of Brazil. *J Bras Neurocirurg*. 1994;5:61-8.
4. Koizumi MS, Lebrão ML, Mello-Jorge MH, Primerano V. [Morbidity and mortality due to traumatic brain injury in Sao Paulo City, Brazil, 1997]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Mar;58(1):81-9.
5. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*. 2006 Sep-Oct;21(5):375-8.
6. Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, Guerrero J, Sniezek JE. Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective. *J Head Trauma Rehabil*. 1999 Dec;14(6):602-15.
7. Peek-Asa C, McArthur D, Hovda D, Kraus J. Early predictors of mortality in penetrating compared with closed brain injury. *Brain Inj*. 2001 Sep;15(9):801-10.
8. Nolan S. Traumatic brain injury: a review. *Crit Care Nurs Q*. 2005 Apr-Jun;28(2):188-94.
9. Iwata A, Chen XH, McIntosh TK, Browne KD, Smith DH. Long-term accumulation of amyloid-beta in axons following brain trauma without persistent upregulation of amyloid precursor protein genes. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002 Dec;61(12):1056-68.
10. Gentleman SM, Leclercq PD, Moyes L, Graham DI, Smith C, Griffin WS, et al. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. *Forensic Sci Int*. 2004 Dec 16;146(2-3):97-104.
11. Nagamoto-Combs K, McNeal DW, Morecraft RJ, Combs CK. Prolonged microgliosis in the rhesus monkey central nervous system after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007 Nov;24(11):1719-42.
12. Narayan RK, Michel ME, Ansell B, Baethmann A, Biegon A, Bracken MB, et al. Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma*. 2002 May;19(5):503-57.
13. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):81-4.
14. Marmarou A, Lu J, Butcher I, McHugh GS, Mushkudiani NA, Murray GD, et al. IMPACT database of traumatic brain injury: design and description. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):239-50.
15. Martins ET, Linhares MN, Sousa DS, Schroeder HK, Meinerz J, Rigo LA, et al. Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianópolis City. *J Trauma*. 2009 Jul;67(1):85-90.
16. Jiang JY, Gao GY, Li WP, Yu MK, Zhu C. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2002 Jul;19(7):869-74.
17. Farivar SS, Cunningham WE, Hays RD. Correlated physical and mental health summary scores for the SF-36 and SF-12 Health Survey, V.I. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:54.
18. Bullinger M, Azouvi P, Brooks N, Basso A, Christensen AL, Gobiet W, et al. Quality of life in patients with traumatic brain injury-basic issues, assessment and recommendations. *Restor Neurol Neurosci*. 2002;20(3-4):111-24.
19. Strawbridge WJ. Quality of life: what is it and can it be measured? *Growth Horm IGF Res*. 1998 Feb;8 Suppl A:59-62.
20. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
21. Guilfoyle MR, Seeley HM, Corteen E, Harkin C, Richards HK, Menon D, et al. Assessing Quality of Life Following Traumatic Brain Injury: Examination of the Short Form 36 Health Survey. *J Neurotrauma*. 2010 Oct 12.

22. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinao I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999;39(3):143-50.
23. McCrimmon S, Oddy M. Return to work following moderate-to-severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2006 Sep;20(10):1037-46.
24. Tsaousides T, Warshowsky A, Ashman TA, Cantor JB, Spielman L, Gordon WA. The relationship between employment-related self-efficacy and quality of life following traumatic brain injury. *Rehabil Psychol.* 2009 Aug;54(3):299-305.
25. Teasdale TW, Engberg AW. Subjective well-being and quality of life following traumatic brain injury in adults: a long-term population-based follow-up. *Brain Inj.* 2005 Nov;19(12):1041-8.
26. Jacobsson LJ, Westerberg M, Lexell J. Health-related quality-of-life and life satisfaction 6-15 years after traumatic brain injuries in northern Sweden. *Brain Inj.* 2010;24(9):1075-86.
27. Andelic N, Sigurdardottir S, Schanke AK, Sandvik L, Sveen U, Roe C. Disability, physical health and mental health 1 year after traumatic brain injury. *Disabil Rehabil.* 2010;32(13):1122-31.
28. Hawthorne G, Gruen RL, Kaye AH. Traumatic brain injury and long-term quality of life: findings from an Australian study. *J Neurotrauma.* 2009 Oct;26(10):1623-33.
29. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, text revision.* Washington, D. C.: American Psychiatric Association; 2000.
30. Jorge RE, Robinson RG, Moser D, Tateno A, Crespo-Facorro B, Arndt S. Major depression following traumatic brain injury. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Jan;61(1):42-50.
31. Bryant RA, O'Donnell ML, Creamer M, McFarlane AC, Clark CR, Silove D. The Psychiatric Sequelae of Traumatic Injury. *Am J Psychiatry.* 2010 Jan 4.
32. Pelegrin-Valero CA, Gomez-Hernandez R, Munoz-Cespedes JM, Fernandez-Guinea SD, Tirapu-Ustarroz J. [Nosologic aspects of personality change due to head trauma]. *Rev Neurol.* 2001 Apr 1-15;32(7):681-7.
33. Rao V, Spiro JR, Handel S, Onyike CU. Clinical correlates of personality changes associated with traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008 Winter;20(1):118-9.
34. Fann JR, Burington B, Leonetti A, Jaffe K, Katon WJ, Thompson RS. Psychiatric illness following traumatic brain injury in an adult health maintenance organization population. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Jan;61(1):53-61.
35. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70.
36. Koponen S, Taiminen T, Portin R, Himanen L, Isoniemi H, Heinonen H, et al. Axis I and II psychiatric disorders after traumatic brain injury: a 30-year follow-up study. *Am J Psychiatry.* 2002 Aug;159(8):1315-21.
37. Max JE, Levin HS, Schachar RJ, Landis J, Saunders AE, Ewing-Cobbs L, et al. Predictors of personality change due to traumatic brain injury in children and adolescents six to twenty-four months after injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006 Winter;18(1):21-32.
38. Schwarzbald M, Diaz A, Martins ET, Rufino A, Amante LN, Thais ME, et al. Psychiatric disorders and traumatic brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 Aug;4(4):797-816.
39. 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 19;303(19):1938-45.
40. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001 Sep;16(9):606-13.
41. Steadman-Pare D, Colantonio A, Ratcliff G, Chase S, Vernich L. Factors associated with perceived quality of life many years after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2001 Aug;16(4):330-42.

42. von Steinbuechel N, Wilson L, Gibbons H, Hawthorne G, Hofer S, Schmidt S, et al. Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale validity and correlates of quality of life. *J Neurotrauma*. 2010 Jul;27(7):1157-65.
43. Underhill AT, Lobello SG, Stroud TP, Terry KS, Devivo MJ, Fine PR. Depression and life satisfaction in patients with traumatic brain injury: a longitudinal study. *Brain Inj*. 2003 Nov;17(11):973-82.
44. Neugarten BL, Havighurst RJ, Tobin SS. The measurement of life satisfaction. *J Gerontol*. 1961 Apr;16:134-43.
45. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *Bmj*. 2008 Feb 23;336(7641):425-9.
46. Kreutzer JS, Rapport LJ, Marwitz JH, Harrison-Felix C, Hart T, Glenn M, et al. Caregivers' well-being after traumatic brain injury: a multicenter prospective investigation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Jun;90(6):939-46.
47. Kim E, Lauterbach EC, Reeve A, Arciniegas DB, Coburn KL, Mendez MF, et al. Neuropsychiatric complications of traumatic brain injury: a critical review of the literature (a report by the ANPA Committee on Research). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007 Spring;19(2):106-27.
48. van Reekum R, Cohen T, Wong J. Can traumatic brain injury cause psychiatric disorders? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000 Summer;12(3):316-27.
49. Gullo JD, Bertotti MM, Silva CC, Schwarzbald M, Diaz AP, Soares FM, et al. Hospital Mortality of Patients with Severe Traumatic Brain Injury is Associated with Serum PTX3 Levels. *Neurocrit Care*. 2010 Oct 23.
50. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma*. 1992 Mar;9 Suppl 1:S287-92.
51. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinical Version (SCID-CV). Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc; 1996.
52. Tavares M. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV: Transtornos do Eixo I Edição para Pacientes (SCID-I/P 2.0). Brasília: Universidade de Brasília; 1996.
53. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.
54. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71.
55. Rhoades HM, Overall JE. The semistructured BPRS interview and rating guide. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(1):101-4.
56. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991 Aug;38(2):143-62.
57. Moreno R, Moreno D. Escalas de depressão de Montgomery e Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Rev Psiquiatr Clín*. 1998;25(5):262-72.
58. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 1996 Apr;29(4):453-7.
59. Botega N, Ponde M, Medeiros P, Lima M, Guerreiro C. Validação da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) em pacientes epiléticos ambulatoriais. *J Bras Psiquiatr*. 1998;47(6):285-9.
60. Crippa JA, Sanches RF, Hallak JE, Loureiro SR, Zuardi AW. A structured interview guide increases Brief Psychiatric Rating Scale reliability in raters with low clinical experience. *Acta Psychiatr Scand*. 2001 Jun;103(6):465-70.
61. Corrigan JD, Harrison-Felix C, Bogner J, Dijkers M, Terrill MS, Whiteneck G. Systematic bias in traumatic brain injury outcome studies because of loss to follow-up. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Feb;84(2):153-60.

62. Ariza M, Mataro M, Poca MA, Junque C, Garnacho A, Amoros S, et al. Influence of extraneurological insults on ventricular enlargement and neuropsychological functioning after moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2004 Jul;21(7):864-76.
63. Azouvi P, Jokic C, Attal N, Denys P, Markabi S, Bussel B. Carbamazepine in agitation and aggressive behaviour following severe closed-head injury: results of an open trial. *Brain Inj*. 1999 Oct;13(10):797-804.
64. Prigatano GP. Personality disturbances associated with traumatic brain injury. *J Consult Clin Psychol*. 1992 Jun;60(3):360-8.
65. Deb S, Lyons I, Koutzoukis C, Ali I, McCarthy G. Rate of psychiatric illness 1 year after traumatic brain injury. *Am J Psychiatry*. 1999 Mar;156(3):374-8.
66. Kersel DA, Marsh NV, Havill JH, Sleigh JW. Neuropsychological functioning during the year following severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2001 Apr;15(4):283-96.
67. Marklund N, Hillered L. Animal Modeling of Traumatic Brain Injury in Pre-clinical Drug Development - Where do we go from here? *Br J Pharmacol*. 2010 Dec 22.
68. Bazargan-Hejazi S, Ani C, Gaines T, Ahmadi A, Bazargan M. Alcohol misuse and depression symptoms among males and females. *Arch Iran Med*. Jul;13(4):324-32.
69. Silver JM, McAllister TW, Arciniegas DB. Depression and cognitive complaints following mild traumatic brain injury. *Am J Psychiatry*. 2009 Jun;166(6):653-61.
70. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998 Summer;10(3):314-9.
71. Marquez de la Plata CD, Hart T, Hammond FM, Frol AB, Hudak A, Harper CR, et al. Impact of age on long-term recovery from traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 May;89(5):896-903.
72. Giacino JT, Cicerone KD. Varieties of deficit unawareness after brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 1998 Oct;13(5):1-15.
73. Reitan RM. Assessment of neuropsychological testing. *Neurology*. 1997 Oct;49(4):1179; author reply 83-5.
74. van Reekum R, Stuss DT, Ostrander L. Apathy: why care? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005 Winter;17(1):7-19.
75. Selten JP, Wiersma D, van den Bosch RJ. Clinical predictors of discrepancy between self-ratings and examiner ratings for negative symptoms. *Compr Psychiatry*. 2000 May-Jun;41(3):191-6.
76. Orfei MD, Robinson RG, Bria P, Caltagirone C, Spalletta G. Unawareness of illness in neuropsychiatric disorders: phenomenological certainty versus etiopathogenic vagueness. *Neuroscientist*. 2008 Apr;14(2):203-22.
77. Hawthorne G, Kaye AH, Gruen R, Houseman D, Bauer I. Traumatic brain injury and quality of life: Initial Australian validation of the QOLIBRI. *J Clin Neurosci*. 2010 Dec 14.
78. Yeates GN, Gracey F, McGrath JC. A biopsychosocial deconstruction of "personality change" following acquired brain injury. *Neuropsychol Rehabil*. 2008 Oct-Dec;18(5-6):566-89.

VIII. APÊNDICE

I. Artigo submetido no "Journal of Neurotrauma".

IX. ANEXO

Protocolo: Questionários e escalas de avaliação psiquiátrica.

Journal of Neurotrauma

Journal of Neurotrauma: <http://mc.manuscriptcentral.com/neurotrauma>

Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury – a prospective study

Journal:	<i>Journal of Neurotrauma</i>
Manuscript ID:	NEU-2011-2089
Manuscript Type:	Regular Manuscript
Date Submitted by the	29-Jul-2011

Peer Review

<p>1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36</p>	<p>Complete List of Authors: Diaz, Alexandre; Instituto de Psiquiatria de Santa Catarina; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Ambulatório de Transtornos Psiquiátricos Resistentes ao Tratamento Farmacológico (REFRACTA), HU, UFSC, Florianópolis, Brazil.</p> <p>Schwarzbold, Marcelo; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Ambulatório de Transtornos Psiquiátricos Resistentes ao Tratamento Farmacológico (REFRACTA), HU, UFSC, Florianópolis, Brazil.</p> <p>Thais, Maria; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)</p> <p>Hohl, Alexandre; Departamento de Clínica Médica, HU, UFSC</p> <p>More, Melina; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Serviço de Neurocirurgia, Hospital Governador Celso Ramos</p> <p>Schmoeller, Roseli; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)</p> <p>Nunes, Jean; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)</p> <p>Prediger, Rui Daniel; Universidade Federal de Santa Catarina, Laboratório Experimental de Doenças Neurodegenerativas</p> <p>Linhares, Marcelo; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Cirurgia, Hospital Universitário; Serviço de Neurocirurgia, Hospital Governador Celso Ramos</p> <p>Guarnieri, Ricardo; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Ambulatório de Transtornos Psiquiátricos Resistentes ao Tratamento Farmacológico (REFRACTA), HU, UFSC, Florianópolis, Brazil.; Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Cirurgia, Hospital Universitário</p> <p>Walz, Roger; Centro de Neurociências Aplicadas (CeNAP), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Departamento de Clínica Médica, HU, UFSC</p>
<p>37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60</p>	<p>Keywords: ADULT BRAIN INJURY, Behavior, PROSPECTIVE STUDY</p>

SCHOLARONE™
Manuscripts

Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury – a prospective study

Author	Telephone	Fax	e-mail
Alexandre Paim Diaz, MD., MSc., ^{1-3*}	(55) 48 3721 9149	(55) 48 3721 9014	topopaim@hotmail.com
Marcelo Liborio Schwarzbald, MD., MSc., ^{2,3*}	(55) 48 3721 9149	(55) 48 3721 9014	schwlib@gmail.com
Maria Emilia Thais, MSc., ²	(55) 48 3721 9149	(55) 48 3721 9014	mariaemilia@globo.com
Alexandre Hohl, MD., MSc., ^{2,4}	(55) 48 3721 9149	(55) 48 3721 9014	alexandrehohl@uol.com.br
Melina More, MD., ^{2,7}	(55) 48 3721 9149	(55) 48 3721 9014	melinamore@hotmail.com
Roseli Schmoeller MSc., ²	(55) 48 3721 9149	(55) 48 3721 9014	rschmoeller@gmail.com
Jean Costa Nunes, MD., ²	(55) 48 3721 9149	(55) 48 3721 9014	jeanmedic@hotmail.com
Rui Prediger, PhD., ^{2,6}	(55) 48 3721 9149	(55) 48 3721 9014	ruidsp@hotmail.com
Marcelo Neves Linhares, MD., PhD., ^{2,5,7}	(55) 48 3721 9149	(55) 48 3721 9014	mnlinhares@hotmail.com
Ricardo Guarnieri, MD., PhD., ^{2,3,7}	(55) 48 3721 9149	(55) 48 3721 9014	ricardoguarnieri@uol.com.br
Roger Walz, MD., PhD., ^{2,4,7}	(55) 48 3721 9149	(55) 48 3721 9014	rogerwalz@hotmail.com

1. Instituto de Psiquiatria do Estado de Santa Catarina (IPQ), São José, Santa Catarina, Brazil.

2. Centro de Neurociências Aplicadas (CeNap), Hospital Universitário (HU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Brazil.

3. Ambulatório de Transtornos Psiquiátricos Resistentes ao Tratamento Farmacológico (REFRACTA), HU, UFSC, Florianópolis, Brazil.

4. Departamento de Clínica Médica, HU, UFSC, Florianópolis, Brazil.

5. Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Cirurgia, Hospital Universitário, Florianópolis, SC, Brazil

6. Laboratório Experimental de Doenças Neurodegenerativas, Departamento de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, UFSC, Florianópolis, Brazil.

7. Serviço de Neurocirurgia, Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, Santa Catarina.

*The first two authors contributed equally to this work.

Corresponding author: Roger Walz M.D., Ph.D., Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, 3 andar, Universidade Federal de Santa, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil, CEP 88040-970. E-mail: rogerwalz@hotmail.com.

ABSTRACT

Traumatic brain injury (TBI) is a major cause of death and disability. TBI impair health-related quality of life (HRQOL), and psychiatric disorders are recognized as major components of TBI morbidity. Few studies have addressed the relationship between these important outcomes. Sample size, selection bias, retrospective design, and use of psychiatric measures without diagnostic validity are methodological limitations for TBI-related psychiatric studies. We evaluated prospectively 33 patients with severe TBI regarding demographic, clinical, radiological, neurosurgical, laboratorial and psychosocial variables as well as psychiatric manifestations and HRQOL 18 months after hospitalization. Psychiatric manifestations were assessed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), and the Apathy Evaluation Scale (AES). HRQOL was determined using the Medical Outcomes Study's 36-item Short-form Health Survey (SF-36). After the TBI, there was a significant increase in the prevalence of personality changes ($p < 0.0001$), major depressive disorder and generalized anxiety disorder ($p = 0.02$) and a significant decrease in the prevalence of alcohol and cannabinoid abuse ($p = 0.001$). The most frequent psychiatric disorders after severe TBI were major depressive disorder (MDD, 30.3%) and personality changes (33.3%). Patients with personality changes showed impairments in physical functioning, general health, and social functioning, as compared to patients without personality changes. Patients with MDD showed impairment in all SF-36 domains compared to non-depressed patients. This is the first prospective TBI-related psychiatric study showing the association between MDD and personality changes and HRQOL after severe TBI in a well-defined sample of patients.

1
2
3
4 Key words: severe traumatic brain injury, major depressive disorder, personality
5
6 changes, quality of life.
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) is an important public health problem in many countries due to its high rates of incidence, mortality and morbidity (Langlois et al., 2006). The morbidity of TBI consists of a heterogeneous range of morbidities which frequently results in long-term disability and family burden (Perel et al., 2008; Kreutzer et al., 2009). During the last years, studies have focused attention on psychiatric disorders arising after TBI, revealing their major role in the morbidity of the disease (van Reekum et al., 2000; Schwarzbald et al., 2008; Gould et al., 2011). Depression and personality changes have been described the most common psychiatric syndromes following TBI. Studies on consecutive samples have found prevalence rates of depression ranging from 9 to 36% (Jorg et al., 2004; Bryant et al., 2010) and personality changes affecting more than one third of severe TBI survivors (Pelegri-Valero et al., 2001; Rao et al., 2008). Although the literature shows several case series and reports and retrospective studies enrolling psychiatric symptoms after TBI, there is only a limited body of prospective studies using clearly defined criteria or structured psychiatric instruments. An extensive literature review of the American Neuropsychiatric Association (ANPA) Committee on Research on post-TBI psychiatric disorders performed until 2007 did not identify any study as Class I or II (evidence provided from prospective studies) by the American Academy of Neurology's criteria for classification of articles on diagnostic methods (Kim et al., 2007). Small sample size, selection bias, retrospective design, and use of psychiatric measures without diagnostic validity are some methodological limitations for TBI-related psychiatric studies (van Reekum and Cohen, 2000).

Conventional ways of assessing medical outcome usually take into account only disease-specific symptoms, ignoring patient's subjective difficulties in daily life

1
2
3 activities (Strawbridge, 1998). Instruments measuring health-related quality of life
4
5 (HRQOL) have been increasingly employed to fill this gap, measuring the impact of
6
7 disease through a patient's perspective and identifying the role of specific factors in the
8
9 disease's burden. In the case of TBI patients, studies have shown a decrease in the
10
11 HRQOL compared to samples of general population, even many years after the trauma
12
13 (Teasdale and Engberg, 2005; Jacobsson et al., 2010). Although some studies have
14
15 shown an association between poor HRQOL and negative emotional states or symptoms
16
17 of depression or anxiety (Steadman-Pare et al., 2001; Hawthorne et al., 2009; von
18
19 Steinbuechel et al., 2010), few studies have addressed HRQOL and full psychiatric
20
21 diagnosis, based on structured psychiatric interview, in TBI patients (Bombardier et al.,
22
23 2010; Bryant and O'Donnell, 2010) and none showed a prospective design controlling
24
25 the missing cases in the follow-up in a homogeneous sample of severe TBI patients.
26
27
28
29

30
31 Here we investigated prospectively the occurrence of psychiatric disorders after
32
33 severe TBI and their association with the patients' HRQOL. The demographic, clinical,
34
35 radiological, laboratorial findings and neurosurgical characteristics during
36
37 hospitalization were used for comparing patients who were or were not evaluated.
38
39 Finally, a comparison of demographic and psychosocial variables, symptomatic status
40
41 and HRQOL was performed for the most frequent psychiatric disorders diagnosed in
42
43 our patients.
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

MATERIALS AND METHODS

Study sample

Between May 2006 and September 2009, seventy-six consecutive patients living in the Florianópolis (southern Brazil) metropolitan region were admitted to our intensive care unit (ICU) with severe TBI. Twenty-four (32%) died during hospitalization, three (4%) died after hospital discharge and one (1.3%) remains in persistent vegetative state after hospitalization. Among the 48 eligible patients, 33 (68.8%) completed psychiatric and HRQOL assessment (see Figure 1). All participants were recruited from the Governador Celso Ramos Hospital, a level-1 trauma center assisting a population of approximately 800,000 inhabitants of the metropolitan area of Florianópolis, Brazil. The protocol study was approved by Human Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Written informed consent was obtained from relatives and patients. Psychiatric interviews were performed in an average of 18.4 ± 6 (SD) months after TBI between June 2008 and September 2010. The inclusion criteria were: a) severe TBI defined by Glasgow Coma Scale (GCS) score 8 or lower within the first 48 h of admission; b) age at time of injury ≥ 18 years; c) to be a resident of the metropolitan area of Florianópolis. Following patients were excluded from the study: a) victims of gunshot injury; b) people living in cities outside the metropolitan area of Florianópolis, since they are not under the responsibility of our health care program after hospitalization.

Demographic and hospitalization variables

The demographic, clinical, neurosurgical, radiological, and laboratorial variables were obtained prospectively in the emergency room and during admission to the intensive care unit (ICU), as a part of our research protocol (Martins et al., 2009; Gullo

1
2
3 et al., 2010) and include: gender, age, Glasgow Coma Scale (GCS) score, pupillary
4 status, computed tomography (CT) scan according to Marshall's classification (Marshall
5 et al., 1992), presence of subarachnoid hemorrhage (SAH) in the CT, presence of
6 associated trauma (spine, thorax, abdomen, or limbs). The hemodynamic and
7 respiratory parameters, serum electrolytes and blood gas parameters were obtained early
8 in the morning of the first day of ICU admission, in average 12 hours after injury (range
9 6.5 to 19 hours). The presence of respiratory or urinary infection, renal failure and
10 neurosurgical procedures during hospitalization were also evaluated.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

24 **Psychiatric and health-related quality of life assessment**

25
26 Patients were interviewed simultaneously by two board-certified psychiatrists
27 (A. P. D. and M. L. S.) at the outpatient clinic of the university hospital, with both
28 interviewers having been blinded for all hospitalization variables. The interviews were
29 carried out in two sessions of one hour and a half with a 30-minute interval. The
30 Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) (First et al., 1996)
31 was used to diagnose and characterize psychiatric disorders before and after injury. The
32 SCID-I has been cross-culturally translated and validated in Brazil (Tavares, 1996).
33 Personality changes, whose diagnosis are not covered by the SCID-I, were determined
34 using the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth
35 Edition Text Revision (DSM-IV-TR). Depressive and anxiety symptoms were also
36 quantified using the validated Brazilian version of the Hospital Anxiety and Depression
37 Scale (HADS) (Botega et al., 1998). The HADS is an instrument to measure depression
38 and anxiety in patients with general medical conditions (Zigmond and Snaith, 1983).
39 General psychopathology was assessed by the validated Brazilian version of the Brief
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Rhoades and Overall, 1988; Crippa et al., 2001).

Apathy was quantified using the Apathy Evaluation Scale (AES) (Marin et al., 1991).

HRQOL was determined using the Brazilian version of the Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey (SF-36) (Ciconelli et al., 1999). The SF-36 is a widely employed instrument which consists of eight domains of health status: physical functioning, role limitations related to physical health, bodily pain, general health perception, vitality, social functioning, role limitations related to emotional problems, and mental health (Ware and Sherbourne, 1992). For each domain, a summation of item responses is linearly transformed into a score ranging from 0 to 100. The SF-36 has been used to evaluate HRQOL in TBI patients (Guilfoyle et al., 2010).

Statistical analysis

To compare dichotomous diagnostic groups, unpaired *t*-test was used for continuous variables, while chi-square analyses were used for categorical data. Fisher's exact test was used when the expected frequencies were not sufficiently large. Because some of our continuous measures were nonparametrically distributed, we chose the Mann-Whitney test for comparing the groups among all the studied variables. The significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Demographic and clinical characteristics of the sample

Table 1 shows the distribution of demographic and hospitalization variables of the evaluated and non-evaluated eligible patients. The mean age was 32.3 (SD, \pm 11.7) years, and 87.5% of the patients ($n = 42$) were male. Subjects who were ($n = 33$) and were not evaluated ($n = 15$) for psychiatric and HRQOL did not differ regarding gender, age, admission GCS and pupils, Marshall CT classification, presence of SAH, surgical intervention, associated trauma, respiratory or urinary tract infection, or renal failure during hospitalization, and early hemodynamic, respiratory and laboratorial parameters after ICU admission ($p > 0.33$).

Frequency of psychiatric disorders

Table 2 shows the frequency of psychiatric diagnosis in the 33 patients evaluated after the severe TBI. There was a significant increase in the rate of personality changes ($p < 0.0001$), major depressive disorder ($p = 0.02$), generalized anxiety disorder ($p = 0.02$) after the severe TBI. There was a significant decrease in the rate of alcohol and cannabinoid abuse ($p = 0.001$). The rate of other psychiatric disorders did not change significantly after the TBI ($p > 0.15$).

Health-related quality of life and psychiatric disorders

Table 3 shows demographic, psychosocial, and psychiatric variables as well as HRQOL domains of patients with or without current MDD or personality changes. Patients with or without current MDD did not differ regarding gender, age, education level, working status, marital status and litigation situation, presence of personality changes after TBI, psychoactive drug abuse after TBI ($p \geq 0.13$). Patients with current

1
2
3 MDD showed lower HADS and BPRS scores than patients without current MDD ($p <$
4
5 0.01). Apathy scores, measured by AES, were similar in both groups ($p = 0.21$). In
6
7 comparison to non-depressed patients, patients with current MDD showed impairment
8
9 in all the SF-36 domains ($p \leq 0.02$).
10
11

12
13 Patients with or without personality changes did not differ regarding gender,
14
15 education, litigation situation, lifetime MDD, psychoactive drug abuse after TBI ($p \geq$
16
17 13). Patients with personality changes showed more apathy according to the AES and
18
19 more general psychopathology according to the BPRS scales ($p < 0.001$) compared to
20
21 patients without personality changes after TBI. Presence of personality changes was not
22
23 associated with HADS scores ($p = 0.84$). Concerning the SF-36 domains, patients with
24
25 personality changes showed lower scores in physical and social functioning and general
26
27 health ($p \leq 0.05$). They also showed a non-significant trend for lower scores in the role
28
29 physical ($p = 0.09$) and role emotional ($p = 0.06$) SF-36 domains. Personality changes
30
31 were not associated with bodily pain ($p = 0.56$) and mental health ($p = 0.41$).
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

DISCUSSION

In the present study, a representative sample of surviving patients admitted to the ICU due to severe TBI was evaluated prospectively regarding their acute hospitalization variables and their later psychiatric and quality-of-life status. MDD with current depressive episode and personality changes were the most frequent psychiatric disorders. Both conditions were associated with impairment in HRQOL. As far as we know, there are few studies assessing the association between HRQOL and full psychiatric disorders (Bombardier and Fann, 2010; Bryant and O'Donnell, 2010; Gould et al., 2011), and this is the first one that evaluated a homogeneous sample of severe TBI patients, controlling the hospitalization variables and the missing cases in the follow-up. TBI is highly prevalent in low and middle-income countries, where statistics on TBI patients are scarce and its psychiatric consequences are virtually unknown (Perel and Arango, 2008; Martins et al., 2009).

Limitations in the literature on psychiatric manifestations in TBI include the retrospective design of studies, evaluation of outpatients or referred patients, or use of samples with heterogeneous severities of TBI. Moreover, psychiatric evaluation is frequently performed using instruments that do not correspond to the current psychiatric nosological systems, or include only measures of symptoms, without a formal diagnostic of full psychiatric disorders. Finally, lack of follow up is common in studies on long-term outcome of TBI, a situation which may be particularly problematic in the case of psychiatric manifestations (Corrigan and Harrison-Felix et al., 2003). In the present study, we aimed at addressing these methodological issues by evaluating a sample of patients consecutively admitted to the ICU with severe TBI and using well-known, structured psychometric instruments. We also compared patients who were and were not available for psychiatric and HRQOL evaluation regarding the hospitalization

1
2
3 variables to provide some insight into their characteristics. For example, in the case of
4
5 cognitive impairment, early clinical conditions have been related to a worse outcome
6
7
8 (Ariza and Mataro et al., 2004).
9

10 Most patients (90%) with current MDD had onset of their disorder after TBI.
11
12 This prevalence and temporal relationship are compatible with most studies on the
13
14 subject, not only confirming that depression is common in head-injured patients but also
15
16 suggesting than TBI has a causal role in depression symptoms (van Reekum and Cohen
17
18 et al., 2000; Schwarzbold et al., 2008). As expected, depressed patients had a higher
19
20 score in the HADS and BPRS compared to non-depressed ones. However, they did not
21
22 differ regarding demographic and psychosocial variables. The mechanisms by which
23
24 TBI would directly cause depression remain unclear. Although psychosocial factors are
25
26 considered important (Gomez-Hernandez and Max et al., 1997), biological factors seem
27
28 to also contribute, as evidenced by recent neuroimaging and experimental studies (Chen
29
30 and Johnston et al., 2008; Schwarzbold et al., 2010). Studies on personality changes
31
32 using current nosological definitions are rare in the TBI literature. According to the
33
34 DSM-IV, personality changes due to a general medical condition represent a persistent
35
36 disturbance in the subject's previous pattern of personality with a general medical
37
38 condition as a plausible causal factor. Symptoms predominantly include apathy,
39
40 behavioral disinhibition, affective lability, aggression, or paranoid ideation. Using
41
42 DSM-IV criteria, Pelegrín-Valero and colleagues (Pelegrin-Valero and Gomez-
43
44 Hernandez et al., 2001) found personality changes of any type in 60% of a consecutive
45
46 sample of severe TBI survivors. In a preliminary study evaluating outpatients with TBI
47
48 of different severities, Rao and Spiro (2008) found personality changes in 32% of
49
50 patients. Personality changes were associated with more severe TBI, cognitive
51
52 impairment and unemployment. In our study, personality changes were also positively
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 associated with poor working status. Just as in Pelegrín-Valero and Gomez-Hernandez
4
5 (2001) study, apathy was the more common type of personality change, as additionally
6
7 evidenced by higher scores in the AES. As expected, these patients showed more
8
9 general psychopathology in the BPRS. However, they did not differ regarding presence
10
11 of major depressive episode and HADS score, a finding that reinforces the concept that
12
13 apathy and depression are independent nosological conditions (Levy and Cummings,
14
15 1998). In addition, patients with personality changes were older than those without the
16
17 disorder. Similar findings have been described in the case of functional sequelae
18
19 (Marquez de la Plata and Hart, 2008).
20
21
22
23

24
25 Patients with personality changes, as compared with those without personality
26
27 changes, had lower scores in the SF-36 domains of physical functioning, general health,
28
29 and social functioning. On the other hand, patients with current MDD, as compared
30
31 with those without current MDD, presented lower scores in all SF-36 domains. Thus, it
32
33 seems that depression affects HRQOL in TBI patients in a more global manner, perhaps
34
35 because of its wide range of symptoms, including for example changes in vegetative
36
37 function and loss of energy. Curiously, patients with and without personality changes
38
39 did not differ regarding the mental health domain. Lack of awareness of limitations
40
41 caused by TBI, or even anosognosia, may underlie these findings. Giacino and
42
43 colleagues (Giacino and Cicerone, 1998) argued that impaired cognition, psychological
44
45 reactance and denial, as well as brain damage itself contribute to lack of awareness of
46
47 deficits following brain injury. Additionally, instruments designed to measure general
48
49 HRQOL may not be the most appropriate in the assessment of TBI patients (Guilfoyle
50
51 and Seeley, 2010; Hawthorne and Kaye, 2010). Apathetic patients, for example, may
52
53 not report themselves distressed by their symptoms.
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 This study has limitations that must be pointed out and are at least in part related
4
5 to the current state of knowledge in the field. Firstly, the size of the sample was
6
7 relatively small, and despite our efforts, we were not able to locate and interview all
8
9 eligible patients. Thus, we aimed at minimizing a potential bias by showing that patients
10
11 who were and who were not evaluated did not differ regarding early-phase demographic
12
13 and clinical variables. Secondly, we were not able to compare the levels of HRQOL in
14
15 our sample to those of the general population because there are no Brazilian norm-
16
17 referenced scores for the SF-36. Finally, definitions of personality changes are poorly
18
19 specified in the current psychiatric nosological systems, and there is a lack of
20
21 compatible structured instruments. As already mentioned, specific characteristics of TBI
22
23 patients may also interfere in the interpretation of the SF-36 (Guilfoyle and Seeley,
24
25 2010; Hawthorne and Kaye, 2010).
26
27
28
29
30

31
32 Extensive efforts have been made during the last decade to develop
33
34 neuroprotective strategies in TBI, but so far results from experimental studies were not
35
36 successfully translated to the clinical practice (Marklund and Hillered, 2010). The study
37
38 of early mortality as a major outcome in TBI therapy is evidently fundamental, but as
39
40 new therapies emerge refined outcome measures such as HRQOL and psychiatric and
41
42 cognitive symptomatology will evidently become important, and instruments taking into
43
44 account specific characteristics of TBI patients will be needed (Hawthorne and Kaye,
45
46 2010). An immediate impact of evaluating psychiatric outcome in TBI patients is the
47
48 improvement in the identification and treatment of mental disorders, which sometimes
49
50 are simply accepted as "normal" reactions to a devastating event. The lack of more
51
52 specific definitions for personality changes is remarkable, despite their high prevalence
53
54 and impact on the patients' life. Perhaps this reflects under-recognition of personality
55
56 changes in psychiatric setting. Little is known about the causes and mechanisms of
57
58
59
60

1
2
3
4 psychiatric disorders following TBI and their relationship with the phenomenology of
5
6 trauma.
7

8 Diagnostic and therapeutic decisions are based on the patient's prognosis, and
9
10 several studies have identified demographic, clinical, laboratorial, radiological and
11
12 neurosurgical variables as predictive markers using mortality as the main outcome
13
14 (Perel and Arango, 2008; Gullo et al., 2010). Future, well-controlled studies should also
15
16 investigate variables associated with the prognosis of psychiatric and cognitive
17
18 disorders following TBI to provide more insight on the mechanisms and treatment of
19
20 these conditions.
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 **ACKNOWLEDGMENTS:**
4

5 Work supported by FAPESC and CNPq (Dr. Walz). Dr. Schwarzbold is a post-graduate
6
7
8 fellow from the CNPq (Brasil).
9

10 **AUTHORS DISCLOSURE STATEMENT:**
11

12 No competing financial interests exist.
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

REFERENCES

- 1
2
3
4
5
6 Ariza, M.; Mataro, M.; Poca, M. A.; Junque, C.; Garnacho, A.; Amoros, S.; Sahuquillo, J. (2004). Influence of extraneurological insults on ventricular enlargement and neuropsychological functioning after moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 21(7): 864-76.
- 7
8 Bombardier, C. H.; Fann, J. R.; Temkin, N. R.; Esselman, P. C.; Barber, J.; Dikmen, S. S. (2010). Rates of major depressive disorder and clinical outcomes following traumatic brain injury. *Jama*. 303(19): 1938-45.
- 9
10 Botega, N.; Ponde, M.; Medeiros, P.; Lima, M.; Guerreiro, C. (1998). Validação da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) em pacientes epiléticos ambulatoriais. *J Bras Psiquiatr*. 47(6): 285-9.
- 11
12 Bryant, R. A.; O'Donnell, M. L.; Creamer, M.; McFarlane, A. C.; Clark, C. R.; Silove, D. (2010). The Psychiatric Sequelae of Traumatic Injury. *Am J Psychiatry*.
- 13
14 Chen, J. K.; Johnston, K. M.; Petrides, M.; Pfitz, A. (2008). Neural substrates of symptoms of depression following concussion in male athletes with persisting postconcussion symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 65(1): 81-9.
- 15
16 Ciconelli, R. M.; Ferraz, M. B.; Santos, W.; Meinão, I.; Quaresma, M. R. (1999). Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 39(3): 143-50.
- 17
18 Corrigan, J. D.; Harrison-Felix, C.; Bogner, J.; Dijkers, M.; Terrill, M. S.; Whiteneck, G. (2003). Systematic bias in traumatic brain injury outcome studies because of loss to follow-up. *Arch Phys Med Rehabil*. 84(2): 153-60.
- 19
20 Crippa, J. A.; Sanches, R. F.; Hallak, J. E.; Loureiro, S. R.; Zuardi, A. W. (2001). A structured interview guide increases Brief Psychiatric Rating Scale reliability in raters with low clinical experience. *Acta Psychiatr Scand*. 103(6): 465-70.
- 21
22 First, MB.; Spitzer, RL.; Gibbon, M.; Williams, J. (1996). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinical Version (SCID-CV). Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- 23
24 Giacino, J. T. and K. D. Cicerone (1998). Varieties of deficit unawareness after brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 13(5): 1-15.
- 25
26 Gomez-Hernandez, R.; Max, J. E.; Kosier, T.; Paradiso, S.; Robinson, R. G. (1997). Social impairment and depression after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 78(12): 1321-6.
- 27
28 Gould, K. R.; Ponsford, J. L.; Johnston, L.; Schonberger, M. (2011). Predictive and associated factors of psychiatric disorders after traumatic brain injury: a prospective study. *J Neurotrauma*. 28(7): 1155-63.
- 29
30 Guilfoyle, M. R.; Seeley, H. M.; Corteen, E.; Harkin, C.; Richards, H. K.; Menon, D.; Hutchinson, P. (2010). Assessing Quality of Life Following Traumatic Brain Injury: Examination of the Short Form 36 Health Survey. *J Neurotrauma*.
- 31
32 Gullo, J. D.; Bertotti, M. M.; Silva, C. C.; Schwarzbald, M.; Diaz, A. P.; Soares, F. M.; Freitas, F. C.; Nunes, J.; Pinheiro, J. T.; Morato, E. F.; Prediger, R. D.; Linhares, M. N.; Walz, R. (2010). Hospital Mortality of Patients with Severe Traumatic Brain Injury is Associated with Serum PTX3 Levels. *Neurocrit Care*.
- 33
34 Hawthorne, G.; Gruen, R. L.; Kaye, A. H. (2009). Traumatic brain injury and long-term quality of life: findings from an Australian study. *J Neurotrauma*. 26(10): 1623-33.
- 35
36 Hawthorne, G.; Kaye, A. H.; Gruen, R.; Houseman, D.; Bauer, I. (2010). Traumatic brain injury and quality of life: Initial Australian validation of the QOLIBRI. *J Clin Neurosci*.
- 37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 Jacobsson, L. J.; Westerberg, M.; Lexell, J. (2010). Health-related quality-of-life and
4 life satisfaction 6-15 years after traumatic brain injuries in northern Sweden. *Brain Inj.*
5 24(9): 1075-86.
- 6 Jorge, R. E.; Robinson, R. G.; Moser, D.; Tateno, A.; Crespo-Facorro, B.; Arndt, S.
7 (2004). Major depression following traumatic brain injury. *Arch Gen Psychiatry.* 61(1):
8 42-50.
- 9
10
11 Kim, E.; Lauterbach, E. C.; Reeve, A.; Arciniegas, D. B.; Coburn, K. L.; Mendez, M.
12 F.; Rummans, T. A.; Coffey, E. C. (2007). Neuropsychiatric complications of traumatic
13 brain injury: a critical review of the literature (a report by the ANPA Committee on
14 Research). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 19(2): 106-27.
- 15 Kreutzer, J. S.; Rapport, L. J.; Marwitz, J. H.; Harrison-Felix, C.; Hart, T.; Glenn, M.;
16 Hammond, F. (2009). Caregivers' well-being after traumatic brain injury: a multicenter
17 prospective investigation. *Arch Phys Med Rehabil.* 90(6): 939-46.
- 18 Langlois, J. A.; Rutland-Brown, W.; Wald, M. M. (2006). The epidemiology and impact
19 of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 21(5): 375-8.
- 20 Levy, M. L.; Cummings, J. L.; Fairbanks, L. A.; Masterman, D.; Miller, B. L.; Craig, A.
21 H.; Paulsen, J. S.; Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin*
22 *Neurosci.* 10(3): 314-9.
- 23
24 Marin, R. S.; Biedrzycki, R. C.; Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the
25 Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* 38(2): 143-62.
- 26 Marklund, N. and L. Hillered (2010). Animal Modeling of Traumatic Brain Injury in
27 Pre-clinical Drug Development - Where do we go from here? *Br J Pharmacol.*
- 28 Marquez de la Plata, C. D.; Hart, T.; Hammond, F. M.; Frol, A. B.; Hudak, A.; Harper,
29 C. R.; O'Neil-Pirozzi, T. M.; Whyte, J.; Carlile, M.; Diaz-Arrastia, R. (2008). Impact of
30 age on long-term recovery from traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 89(5):
31 896-903.
- 32
33 Marshall, L. F.; Marshall, S. B.; Klauber, M. R.; Van Berkum Clark, M.; Eisenberg, H.;
34 Jane, J. A.; Luerksen, T. G.; Marmarou, A.; Foulkes, M. A. (1992). The diagnosis of
35 head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J*
36 *Neurotrauma.* 9 Suppl 1: S287-92.
- 37
38 Martins, E. T.; Linhares, M. N.; Sousa, D. S.; Schroeder, H. K.; Meinerz, J.; Rigo, L.
39 A.; Bertotti, M. M.; Gullo, J.; Hohl, A.; Dal-Pizzol, F.; Walz, R. (2009). Mortality in
40 severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from
41 Florianopolis City. *J Trauma.* 67(1): 85-90.
- 42 Pelegrin-Valero, C. A.; Gomez-Hernandez, R.; Munoz-Cespedes, J. M.; Fernandez-
43 Guinea, S. D.; Tirapu-Ustarroz, J. (2001). Nosologic aspects of personality change due
44 to head trauma. *Rev Neurol.* 32(7): 681-7.
- 45
46 Perel, P.; Arango, M.; Clayton, T.; Edwards, P.; Komolafe, E.; Poccock, S.; Roberts, I.;
47 Shakur, H.; Steyerberg, E.; Yutthakasemsunt, S. (2008). Predicting outcome after
48 traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of
49 international patients. *Bmj.* 336(7641): 425-9.
- 50 Rao, V.; Spiro, J. R.; Handel, S.; Onyike, C. U. (2008). Clinical correlates of personality
51 changes associated with traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 20(1):
52 118-9.
- 53
54 Rhoades, H. M. and J. E. Overall (1988). The semistructured BPRS interview and rating
55 guide. *Psychopharmacol Bull.* 24(1): 101-4.
- 56
57 Schwarzbald, M.; Diaz, A.; Martins, E. T.; Rufino, A.; Amante, L. N.; Thais, M. E.;
58 Quevedo, J.; Hohl, A.; Linhares, M. N.; Walz, R. (2008). Psychiatric disorders and
59 traumatic brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 4(4): 797-816.
- 60

1
2
3 Schwarzbold, M. L.; Rial, D.; De Bem, T. D.; Machado, D. G.; Cunha, M. P.; Dos
4 Santos, A. A.; Dos Santos, D. B.; Figueiredo, C. P.; Farina, M.; Goldfeder, E. M.;
5 Rodrigues, A. L.; Prediger, R. D.; Walz, R. (2010). Effects of traumatic brain injury of
6 different severity on emotional, cognitive and oxidative stress-related parameters in
7 mice. *J Neurotrauma*.
8
9 Steadman-Pare, D.; Colantonio, A.; Ratcliff, G.; Chase, S.; Vernich, L. (2001). Factors
10 associated with perceived quality of life many years after traumatic brain injury. *J Head*
11 *Trauma Rehabil*. 16(4): 330-42.
12 Strawbridge, W. J. (1998). Quality of life: what is it and can it be measured? *Growth*
13 *Horm IGF Res*. 8 Suppl A: 59-62.
14 Tavares, M. (1996). *Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV: Transtornos do*
15 *Eixo I Edição para Pacientes (SCID-I/P 2.0)*. Instituto de Psicologia. Brasília,
16 Universidade de Brasília.
17 Teasdale, T. W. and A. W. Engberg (2005). Subjective well-being and quality of life
18 following traumatic brain injury in adults: a long-term population-based follow-up.
19 *Brain Inj*. 19(12): 1041-8.
20 van Reekum, R.; Cohen, T.; Wong, J. (2000). Can traumatic brain injury cause
21 psychiatric disorders? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 12(3): 316-27.
22 von Steinbuechel, N.; Wilson, L.; Gibbons, H.; Hawthorne, G.; Hofer, S.; Schmidt, S.;
23 Bullinger, M.; Maas, A.; Neugebauer, E.; Powell, J.; von Wild, K.; Zitnay, G.; Bakx,
24 W.; Christensen, A. L.; Koskinen, S.; Formisano, R.; Saarajuri, J.; Sasse, N.; Truelle, J.
25 L. (2010). Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale validity and correlates of
26 quality of life. *J Neurotrauma*. 27(7): 1157-65.
27 Ware, J. E., Jr. and C. D. Sherbourne (1992). The MOS 36-item short-form health
28 survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 30(6): 473-83.
29 Zigmond, A. S. and R. P. Snaith (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta*
30 *Psychiatr Scand*. 67(6): 361-70.
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1. Sampling course for psychiatric and health-related quality of life evaluation of adults consecutively admitted to an intensive care unit (ICU) due to severe non-missile traumatic brain injury (TBI) in an average of 18 months following trauma.

For Peer Review

Table 1. Demographics and hospitalization variables of patients admitted to the ICU with severe TBI, evaluated or not evaluated for psychiatric disorders and health-related quality of life 18±6 (mean ±SD) months after injury.

	All patients <i>n</i> = 48 (100%)	Psychiatric evaluation		“ <i>p</i> ” <i>value</i>
		No <i>n</i> = 15 (31%)	Yes <i>n</i> = 33 (69%)	
Clinical, demographic, radiological and neurosurgical variables				
Gender				
Male	42 (87.5)	13 (86.7)	29 (87.9)	
Female	6 (12.5)	2 (13.3)	4 (12.1)	1.00
Age (years), mean (± SD)	32.33 (11.71)	34.47 (13,12)	31.36 (11.09)	0.40
Admission GCS				
7 or 8	20 (41.6)	5 (33.3)	15 (45.5)	
5 or 6	14 (29.2)	4 (26.7)	10 (30.3)	
3 or 4	14 (29.2)	6 (40)	8 (24.2)	0.52
Admission Pupils				
Isochoric	32 (66.7)	10 (66.7)	22 (66.7)	
Anisochoric	15 (31.3)	5 (33.3)	10 (30.3)	
Mydriatic	1 (2.1)		1 (3)	0.78
Marshall CT classification ^a				
Type I injury	3 (6.3)	1 (6.7)	2 (6.3)	
Type II injury	10 (20.8)	4 (26.7)	6 (18.8)	
Type III injury	7 (14.6)	3 (20)	4 (12.5)	
Type IV injury	4 (8.3)	1 (6.7)	3 (9.4)	
Evacuated mass lesion	15 (31.3)	2 (13.3)	13 (40.6)	
Non-evacuated lesion	8 (16.6)	4 (26.6)	4 (12.4)	0.50
Presence of SAH on the CT ^c				
Yes	28 (58.3)	7 (50)	21 (67.7)	
No	17 (35.4)	7 (50)	10 (32.3)	0.33
Neurosurgery				
Yes	29 (60.4)	9 (60)	20 (60.6)	
No	19 (39.6)	6 (40)	13 (39.4)	1.00
Associated trauma				
Yes	33 (68.8)	9 (60)	24 (72.7)	
No	15 (31.2)	6 (40)	9 (27.3)	0.50
Associated trauma type				
Thorax				
Yes	8 (16.7)	2 (13.3)	6 (18.2)	
No	40 (83.3)	13 (86.7)	27 (81.8)	1.00
Abdominal				
Yes	2 (4.2)	0	2 (6.1)	
No	46 (95.8)	15 (100)	31 (93.9)	1.00
Limbs				
Yes	14 (29.2)	5 (33.3)	9 (27.3)	
No	34 (70.8)	10 (66.7)	24 (72.7)	0.74
Respiratory infection during hospitalization ^a				
Yes	27 (56.3)	8 (53.3)	19 (59.4)	
No	20 (41.7)	7 (46.7)	13 (40.6)	0.76
Urinary infection during hospitalization ^a				
Yes	6 (12.5)	2 (13.3)	4 (12.5)	
No	41 (85.4)	13 (86.7)	28 (87.5)	1.00
Renal failure during hospitalization ^a				
Yes	4 (8.3)	1 (6.7)	3 (9.4)	
No	43 (89.6)	14 (93.3)	29 (90.6)	1.00
Hospitalization days at ICU (mean ± SD)	12 (8.9)	10.7 (6.0)	12.6 (9.9)	0.75
Total hospitalization days (mean ± SD)	27 (19.0)	22.7 (12.6)	28.9 (21.3)	0.47
Respiratory and hemodynamic parameters at ICU admission, mean (± SD)				
FiO₂ ^b	62 (24)	61 (22)	62 (23)	0.93
PEEP ^b	6.2 (4.4)	5.7 (2.8)	6.3 (5.1)	0.67
SBP	126 (23)	122 (23)	128 (22)	0.37
DBP	76 (14)	76 (15)	77 (16)	0.85

	All patients <i>n</i> = 48 (100%)	Psychiatric evaluation		“ <i>p</i> ” <i>value</i>
		No <i>n</i> = 15 (31%)	Yes <i>n</i> = 33 (69%)	
HR	90 (22)	92 (17)	90 (24)	0.68
RR	20 (13.0)	19.0 (11.8)	21.8 (16.2)	0.34
Laboratorial parameters at ICU admission, mean (± SD)				
Glucose (mg/dL) ^c	145.7 (35.6)	140.4 (32.8)	149.1 (35.9)	0.54
Hematocrit (%)	33.5 (6.7)	33.4 (4.6)	33.5 (7.6)	0.97
Hemoglobin (g/100 mL)	12.4 (5.0)	11.2 (1.7)	12.8 (5.8)	0.31
Leukocytes (per mm ³) ^c	17637 (17920)	14720 (5485)	18991 (21700)	0.48
Platelets (per mm ³) ^c	193266 (50128)	180018 (40123)	200133 (52992)	0.22
Urea (mg/dL) ^b	29.4 (8.9)	29.4 (9.1)	29.3 (8.9)	0.98
Creatinine (mg/dL) ^b	0.89 (0.19)	0.84 (0.17)	0.92 (0.20)	0.19
Sodium (mEq/L) ^b	140.1 (5.0)	139.0 (3.3)	140.6 (5.6)	0.34
Potassium (mEq/L) ^b	4.7 (5.3)	3.9 (0.5)	5.0 (6.4)	0.31
Blood Gases at ICU admission, mean (± SD) ^c				
pH	7.35 (0.08)	7.34 (0.06)	7.38 (0.07)	0.10
HCO ₃ (mmol/L)	20.11 (7.94)	19.32 (7.47)	20.62 (8.32)	0.95
PO ₂ (mmHg)	232.90 (120.180)	230.44 (100.23)	232.10 (128.3)	0.93
PCO ₂ (mmHg)	31.87 (7.40)	33.72 (6.45)	31.14 (7.50)	0.33
O ₂ saturation (%)	98.15 (5.45)	98.88 (2.50)	96.97 (6.74)	0.40

a = 1 missing; b = 2 missing; c = 3 missing. GCS = Glasgow Coma Scale; CT = Cranial computed tomography; SAH = Subarachnoid hemorrhage; FIO₂ = Inspired oxygen fraction during mechanical ventilation; PEEP = Positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation; SBP/DBP = systolic and diastolic blood pressure; HR/RR = Heart and respiratory rate.

Table 2. Rate of psychiatric disorders in a sample of 33 survivors of severe traumatic brain injury.

	Onset of psychiatric disorder			“p” Level ^b	Cumulative psychiatric disorder				
	Before injury	After injury	“p” Level ^b		Lifetime	Current ^c	%		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Personality changes	0	0.0	11	33.3	<0.0001	11	33.3	11	33.3
Delusional disorder	0	0.0	1	3.0	0.31	1	3.0	1	3.0
Major depressive disorder	2	6.1	9	27.3	0.02	11	33.3	10	30.3
Bipolar I disorder ^a	1	3.0	1	3.0	1.0	2	6.1	2	6.1
Panic disorder	1	3.0	0	0.0	0.31	1	3.0	1	3.0
Generalized anxiety disorder	0	0.0	5	15.1	0.02	5	15.1	5	15.1
Post-stress traumatic disorder	1	3.0	0	0.0	0.31	1	3.0	1	3.0
Alcohol dependence	2	6.1	3	9.1	0.64	5	15.1	5	15.1
Alcohol abuse	10	30.3	0	0.0	0.001	10	30.3	2	6.1
Cannabinoid abuse	9	27.3	0	0.0	0.001	9	27.3	1	3.0
Cocaine and derivatives abuse	4	12.1	1	3.0	0.16	5	15.1	2	6.1
Amphetamines abuse	2	6.1	0	0.0	0.15	2	6.1	0	0.0
Opioid abuse	1	3.0	0	0.0	0.31	1	3.0	0	0.0
Benzodiazepines abuse	1	3.0	0	0.0	0.31	1	3.0	0	0.0

^a One patient had a depressive episode before traumatic brain injury and a manic episode after traumatic brain injury. The other patient had a depressive and a manic episode after traumatic brain injury. ^b “p” level determined by Chi-square. ^c Presence of psychiatric disorder 18 ± 6 (mean ± SD) months after severe TBI.

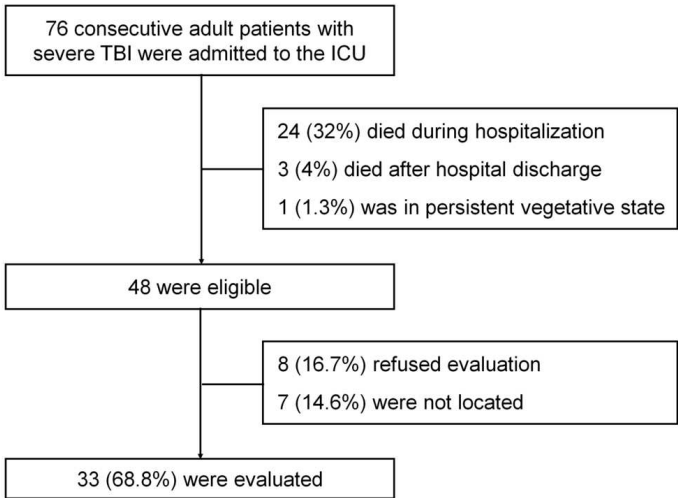
Table 3. Comparison of demographic, social, and psychiatric variables and health-related quality of life in patients with and without current major depressive disorder or personality changes in a mean of 18 months following traumatic brain injury.

	All patients		Current MDD		"p" Value ^c		Personality changes		"p" Value ^c	
	n = 33 (100%)	Yes n = 10 (30.3%)	No n = 23 (69.7%)	Yes n = 11 (33.3%)	No n = 22 (66.7%)	Yes	No	Yes	No	
Social and demographic parameters										
Gender										
Male	29 (87.9)	10 (100)	19 (82.6)	10 (90.9)	19 (86.4)	1 (9.1)	3 (13.6)	19 (86.4)	3 (13.6)	1.00
Female	4 (12.1)	0	4 (17.4)	1 (9.1)	3 (13.6)	1 (9.1)	3 (13.6)	1 (9.1)	3 (13.6)	1.00
Age, mean (±SD)	31.36 (11.0)	33.7 (8.9)	30.3 (11.9)	37.2 (11.6)	28.45 (9.8)	0.03	28.45 (9.8)	37.2 (11.6)	28.45 (9.8)	0.03
Education years, mean (±SD)	9.9 (4.7)	8.5 (3.7)	10.5 (4.9)	9.3 (5.7)	10.3 (4.2)	0.57	10.3 (4.2)	9.3 (5.7)	10.3 (4.2)	0.57
Working status^a										
Employed	15 (45.5)	04 (40.0)	11 (50.0)	0	15 (71.4)	< 0.001	06 (28.6)	0	15 (71.4)	< 0.001
Unemployed	17 (51.5)	06 (60.0)	11 (50.0)	11 (100.0)	06 (28.6)	< 0.001	11 (100.0)	11 (100.0)	06 (28.6)	< 0.001
Marital Status										
Married/partnership/living with	15 (45.5)	07 (70)	08 (34.8)	07 (63.6)	08 (36.4)	0.13	04 (36.4)	07 (63.6)	08 (36.4)	0.13
Unmarried/widowed/divorced	18 (54.5)	03 (30)	15 (65.2)	04 (36.4)	14 (63.6)	0.13	14 (63.6)	04 (36.4)	14 (63.6)	0.13
Litigation situation										
Yes	11 (33.3)	02 (20)	09 (39.1)	04 (36.4)	07 (31.8)	1.00	15 (68.2)	04 (36.4)	07 (31.8)	1.00
No	22 (66.7)	08 (80)	14 (60.9)	07 (63.6)	15 (68.2)	1.00	15 (68.2)	07 (63.6)	15 (68.2)	1.00
Psychiatric evaluation										
Personality changes										
Yes	11 (33.3)	4 (40)	7 (30.4)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
No	22 (66.7)	6 (60)	16 (69.6)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lifetime MDD										
Yes	11 (33.3)	NA	NA	4 (36.4)	6 (27.3)	0.67	16 (72.7)	4 (36.4)	6 (27.3)	0.67
No	22 (66.7)	NA	NA	7 (63.6)	16 (72.7)	0.67	16 (72.7)	7 (63.6)	16 (72.7)	0.67

	All patients n = 33 (100%)		Current MDD Yes n = 10 (30.3%) No n = 23 (69.7%)		Personality changes Yes n = 11 (33.3%) No n = 22 (66.7%)		"p" Value ^c
Alcohol dependence or alcohol/other psychoactive drug abuse after TBI							
Yes	12 (36.4)	4 (40)	8 (34.8)	3 (27.3)	9 (40.9)		
No	21 (63.6)	6 (60)	15 (65.2)	8 (72.7)	13 (59.1)	0.70	
AES, mean (±SD) ^b	28.4 (14.9)	33.4 (16.2)	26.3 (14.1)	42.2 (17.3)	21.6 (6.9)	< 0.001	
HADS, mean (±SD)	10.5 (7.9)	18.9 (7.3)	6.6 (4.6)	10.9 (8.2)	10.27 (8.0)	0.84	
BPRS, mean (±SD)	7.1 (7.3)	11.8 (8.2)	5.1 (6.1)	12.6 (8.5)	4.4 (4.9)	< 0.001	
SF-36 domains of quality of life, mean (±SD)							
Physical functioning	65 (29.1)	47 (25.8)	73.2 (27.3)	46 (29.9)	73.6 (24.9)	0.01	
Role physical	45.3 (45.5)	12.5 (31.7)	60.2 (43.4)	25 (37.6)	54.5 (46.7)	0.09 ^d	
Bodily pain	74.1 (28.3)	56.6 (32.0)	82.1 (23.0)	78.6 (23.5)	72.1 (30.5)	0.56	
General health	74.6 (18.9)	58.2 (17.7)	82.1 (14.4)	63.6 (19.33)	79.6 (16.9)	0.02	
Vitality	59.8 (24.8)	42 (26.5)	67.9 (19.7)	51.5 (21.6)	63.6 (25.7)	0.20	
Social functioning	66.4 (36.6)	35 (35.7)	80.7 (27.5)	47.5 (35.3)	75 (34.7)	0.05	
Role emotional	46.9 (45.5)	20 (42.2)	59.1 (42.3)	23.3 (41.7)	57.6 (43.9)	0.06 ^d	
Mental health	67.2 (29.0)	35.7 (29.8)	81.5 (13.3)	60.4 (29.4)	70.27 (29.0)	0.41 ^d	

a = 1 patient has never worked; b = 1 missing case; c = Significance level analyzed by Student's t test; d = Significance level analyzed by Mann-Whitney test because of non-parametric distribution of variables; AES = Apathy Evaluation Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; HADS = Hospital Depression and Anxiety Scale; MDD = Major depressive disorder; NA = Not applicable; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



83x61mm (300 x 300 DPI)

Review