



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Helena Dresch Vascounto

**DESEMPENHO COGNITIVO E SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS APÓS
TRAUMATISMO CRANIANO GRAVE: UM ESTUDO PROSPECTIVO**

Florianópolis

2022

Helena Dresch Vascounto

**DESEMPENHO COGNITIVO E SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS APÓS
TRAUMATISMO CRANIANO GRAVE: UM ESTUDO PROSPECTIVO**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Neurociências da Universidade Federal de
Santa Catarina para a obtenção do título de
Doutora em Neurociências.
Orientador: Prof. Dr. Roger Walz

Florianópolis

2022

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

Vascouto, Helena

Desempenho cognitivo e sintomas psiquiátricos após
traumatismo craniano grave: um estudo prospectivo / Helena
Vascouto ; orientador, Roger Walz, 2022.
96 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós
Graduação em Neurociências, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Neurociências. 2. desempenho cognitivo. 3.
traumatismo cranioencefálico. I. Walz, Roger . II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós
Graduação em Neurociências. III. Título.

Helena Dresch Vascouto

Desempenho cognitivo e sintomas psiquiátricos após traumatismo craniano grave: um estudo prospectivo

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol
UNESC

Profa. Dra. Ana Lúcia Rodrigues Severo
UFSC

Prof. Dr. Jamir João Sardá Júnior
UNIVALI

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutora em Neurociências.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. Roger Walz
Orientador

Florianópolis, 2022.

Este trabalho é dedicado aos meus colegas de classe e aos meus queridos pais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, Egberto, Rejane e Henrique, pelo incentivo em seguir sempre adiante. Ao meu namorado, Nikola Dumbovic, por todo amor e suporte, imprescindíveis para conclusão deste trabalho. Ao meu orientador, Roger Walz, por seus ensinamentos. Aos meus amigos Bianca de Lemos Zingano e Hiago Murilo de Melo, pelo carinho e ajuda em todos os âmbitos. Aos meus professores do Programa de Pós-Graduação em Neurociências por ampliar o nosso conhecimento e nos instigar a seguir trilhando novos caminhos.

O importante não é ver aquilo que ninguém nunca viu, mas sim pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê. (Arthur Schopenhauer, s.d.)

RESUMO

O objetivo geral desta tese foi investigar de maneira prospectiva o desempenho cognitivo e sintomas psiquiátricos de pacientes após Traumatismo Cranioencefálico (TCE) grave. O trabalho foi dividido em dois Capítulos: o Capítulo I, com o objetivo de investigar o desempenho cognitivo de pacientes com recuperação funcional favorável (Glasgow Outcome Scale 4 e 5) após TCE grave; e o Capítulo II, com o objetivo de investigar a associação entre o desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em pacientes após TCE grave. No Capítulo I, foram incluídos 163 pacientes adultos consecutivos com TCE grave. Setenta e três pacientes tiveram recuperação funcional favorável após 1 ano da alta hospitalar e foram considerados elegíveis para a avaliação cognitiva. O desempenho cognitivo foi comparado entre os pacientes que foram submetidos à avaliação cognitiva (n= 28) e controles saudáveis (n=44). Uma análise de regressão logística multivariada foi realizada para investigar a associação independente entre variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas durante a hospitalização e o desempenho cognitivo de pacientes com recuperação funcional favorável. Em comparação aos controles, os pacientes com recuperação favorável apresentaram um desempenho significativamente inferior em 9 dos 26 testes cognitivos aplicados, especificadamente nos domínios de memória verbal e linguagem. Um maior tempo de hospitalização, maior idade e menor escolaridade foram os preditores mais importantes da piora do desempenho cognitivo nesses pacientes. No Capítulo II, foram incluídos 165 pacientes adultos consecutivos com TCE grave. Cento e quatro pacientes foram considerados elegíveis para a avaliação cognitiva. Nos pacientes submetidos à avaliação cognitiva (n=39), foi encontrada uma prevalência de depressão clinicamente significativa em 36,1% da amostra e ansiedade em 16,7%, segundo a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS). O desempenho cognitivo foi comparado entre os pacientes e controles saudáveis (n=39). Em comparação com controles saudáveis, os pacientes apresentaram comprometimento cognitivo nos domínios de memória verbal, linguagem, atenção e funções executivas. Entretanto, a presença de sintomas depressivos e ansiosos não foi associada ao desempenho cognitivo. Identificar variáveis que estejam independentemente associadas ao desfecho cognitivo continua sendo um desafio para futuros trabalhos de pesquisa com pacientes com TCE grave.

Palavras-chave: Comprometimento cognitivo; Transtornos psiquiátricos; Funcionalidade.

ABSTRACT

The aim of this thesis was to investigate prospectively the cognitive performance and psychiatric symptoms of patients after severe Traumatic Brain Injury (TBI). The work was divided into two Chapters: Chapter I, investigating the cognitive performance of patients with favorable functional recovery (Glasgow Outcome Scale 4 and 5) after severe TBI; and Chapter II, investigating the association between cognitive performance and symptoms of depression and anxiety in patients after severe TBI. In Chapter I, 163 consecutive adult patients with severe TBI were included. Seventy-three patients had favorable functional recovery 1 year after hospital discharge and were considered eligible for cognitive evaluation. Cognitive performance was compared between patients who underwent cognitive evaluation (n=28) and healthy controls (n=44). A multivariate logistic regression analysis was performed to investigate the independent association between demographic, clinical, laboratory and neuroradiological variables collected during hospitalization and the cognitive performance of patients with favorable functional recovery. Compared to controls, patients with favorable recovery performed significantly lower on 9 of the 26 cognitive tests applied, specifically in the domains of verbal memory and language. A longer hospital stay, older age and lower education were the most important predictors of worsening cognitive performance in these patients. In Chapter II, 165 consecutive adult patients with severe TBI were included. One hundred and four patients were considered eligible for the cognitive evaluation. In patients undergoing cognitive evaluation (n=39), the prevalence of clinically significant depression was found in 36.1% of the sample and anxiety in 16.7%, according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Cognitive performance was compared between patients and healthy controls (n=39). Compared with healthy controls, patients showed cognitive impairment in the domains of verbal memory, language, attention, and executive functions. However, the presence of depressive and anxious symptoms was not associated with cognitive performance. Identifying variables that are independently associated with cognitive outcome remains a challenge for future research work with patients with severe TBI.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Forças biomecânicas de aceleração e desaceleração no TCE.....	19
Figura 2 – Ruptura do citoesqueleto axonal após lesão traumática.....	23
Figura 3 – Fluxograma de pacientes com TCE grave internados na unidade de terapia intensiva (UTI) e que realizaram avaliação cognitiva.....	39
Figura 4 – Fluxograma de pacientes com TCE grave internados na UTI e que realizaram avaliação cognitiva.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição dos testes cognitivos segundo os domínios cognitivos avaliados.....	40
Tabela 2 – Comparação das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas na hospitalização dos pacientes que foram submetidos ou não à avaliação cognitiva após TCE grave.....	45
Tabela 3 – Comparação das variáveis demográficas e desempenho cognitivo entre pacientes com recuperação favorável após TCE grave e controles saudáveis.....	47
Tabela 4 – Análise univariada da associação entre o desempenho cognitivo em testes de memória verbal e variáveis demográficas, clínicas e neurorradiológicas de pacientes com recuperação favorável após TCE grave.....	49
Tabela 5 – Análise univariada da associação entre o desempenho cognitivo em testes de linguagem e variáveis demográficas, clínicas e neurorradiológicas de pacientes com recuperação favorável após TCE grave.....	51
Tabela 6 – A regressão logística múltipla linear das variáveis preditoras independentes para o desempenho do teste cognitivo em pacientes com recuperação favorável após TCE grave.....	53
Tabela 7 – Comparação das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas durante a hospitalização dos pacientes que foram submetidos ou não à avaliação cognitiva após TCE grave.....	65
Tabela 8 – Comparação das variáveis demográficas e o desempenho cognitivo entre os pacientes após TCE grave e controles saudáveis.....	67
Tabela 9 – Análise univariada da associação entre o desempenho cognitivo em testes de memória verbal e variáveis demográficas, clínicas, neurorradiológicas e psiquiátrica dos pacientes após TCE grave.....	69
Tabela 10 – Análise univariada entre desempenho cognitivo em testes de atenção, função executiva e linguagem variáveis demográficas, clínicas, neurorradiológicas e psiquiátrica dos pacientes após TCE grave.....	71

Tabela 11 – Regressões logísticas múltiplas lineares mostrando a ausência de associação entre os escores de HADS-A e o desempenho em testes cognitivos em pacientes após TCE grave.....	73
Tabela 12 – Regressões logísticas múltiplas lineares mostrando a ausência de associação entre os escores de HADS-D e o desempenho em testes cognitivos em pacientes após TCE grave.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TCE Traumatismo Crânioencefálico
DTI Imagem por Tensor de Difusão
SC Santa Catarina
LAD Lesão Axonal Difusa
GCS Escala Coma de Glasgow
LCR Líquido Cefalorraquidiano
HSA Hemorragia Subaracnóidea
QI Quociente Intelectual
TEPT Transtorno de Estresse Pós-Traumático
SNAS Sistema Nervoso Autônomo Simpático
DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV
HADS Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
GOS Glasgow Outcome Scale
GOSE Glasgow Outcome Scale Extended
HGCR Hospital Governador Celso Ramos
HHMG Hospital Homero de Miranda Gomes
FAS Fluência verbal ortográfica
RAVLT Rey Auditory Verbal Learning Test
WAIS III Escala de Inteligência Wechsler para Adultos III
WMS III Escala de Memória de Wechsler III
ROCF Rey-Osterrieth Complex Figure
TC Tomografias Computadorizadas
EP Erro Padrão Médio
UTI Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	16
1.1 TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO	16
1.1.1 Definição	16
1.1.2 Epidemiologia	17
1.1.3 Classificações	18
1.2. NEUROPATOLOGIA DO TCE	20
1.2.1 Lesões focais	20
1.2.2 Lesões difusas	22
1.3 ALTERAÇÕES COGNITIVAS APÓS TCE	24
1.4 ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS APÓS TCE	27
1.4.1 Depressão	28
1.4.2 Ansiedade	31
1.5 ALTERAÇÕES NA FUNCIONALIDADE APÓS TCE	32
2.0 JUSTIFICATIVA	34
3.0 CAPÍTULO I: DESEMPENHO COGNITIVO DE PACIENTES COM RECUPERAÇÃO FUNCIONAL FAVORÁVEL APÓS TCE GRAVE	36
3.1 OBJETIVOS	37
3.1.1 Objetivo geral	37
3.1.2 Objetivos específicos	37
3.2 METODOLOGIA.....	38
3.2.1 Participantes	38
3.2.2 Variáveis clínicas e demográficas	39
3.2.3 Avaliação cognitiva	40

3.2.4 Avaliação do resultado funcional	43
3.2.5 Análise estatística.....	44
3.3 RESULTADOS	45
3.4 DISCUSSÃO	54
4.0 CAPÍTULO II: ASSOCIAÇÃO ENTRE O DESEMPENHO COGNITIVO E SINTOMAS DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM PACIENTES APÓS TCE GRAVE.....	57
4.1 OBJETIVOS	58
4.1.1 Objetivo geral.....	58
4.1.2 Objetivos específicos.....	59
4.2 METODOLOGIA.....	59
4.2.1 Participantes.....	59
4.2.2 Variáveis clínicas e demográficas.....	60
4.2.3 Avaliação cognitiva.....	61
4.2.4 Avaliação psiquiátrica.....	64
4.2.5 Análise estatística.....	64
4.3 RESULTADOS	65
4.4 DISCUSSÃO	76
5.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
6.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
ANEXO A – ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO (HADS).....	93
ANEXO B – PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS	94

1.0 INTRODUÇÃO

1.1 TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

1.1.1 Definição

Segundo o relatório do International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health, publicado em 2010, o Traumatismo Cranioencefálico (TCE) é definido como uma “alteração no funcionamento cerebral ou outra evidência de patologia cerebral gerada pela ação de uma força externa” (MENON; SCHWAB; WRIGHT; MAAS, 2010). A definição de *alteração no funcionamento cerebral* ocorre por pelo menos um dos seguintes sinais clínicos:

- Qualquer período de perda ou diminuição do nível de consciência;
- Qualquer perda de memória para eventos imediatamente anteriores (amnésia retrógrada) ou posteriores à lesão (amnésia anterógrada);
- Déficits neurológicos como fraqueza, perda de equilíbrio, alteração na visão, dispraxia paresia/plegia, perda sensorial, afasia, entre outros;
- Qualquer alteração no estado mental no momento da lesão (confusão, desorientação, raciocínio lento, entre outros).

A segunda parte da definição, *outra evidência de patologia cerebral*, diz respeito à confirmação da lesão cerebral por meio de uma avaliação clínica, neurorradiológica ou laboratorial. Tradicionalmente, o TCE tem sido definido com base em critérios clínicos, no entanto, técnicas modernas de neuroimagem, como a Imagem por Tensor de Difusão (DTI), mostram uma sensibilidade crescente e podem possibilitar o diagnóstico quando as consequências clínicas são sutis ou tardias. Por *forças externas*, podem ser entendidos tanto os eventos em que a cabeça atinge ou é atingida por objetos (penetrantes ou não) quanto àqueles em que o cérebro é submetido ao movimento de aceleração e desaceleração, sem a existência de um trauma externo à cabeça (ROOZENBEEK, BOB; MAAS, ANDREW IR; MENON, DAVID K, 2013).

1.1.2 Epidemiologia

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é considerado um problema mundial de saúde pública e econômica, visto as altas taxas de mortalidade e incapacidade que acometem principalmente adultos jovens (MAAS; STOCCHETTI; BULLOCK, 2008). Dados epidemiológicos demonstram que 1.7 milhões de pessoas sofrem TCE por ano nos Estados Unidos, uma incidência estimada em 538 por 100 mil habitantes, sendo que na Europa o índice anual de hospitalizações é de aproximadamente 262 por 100 mil pessoas (LANGLOIS; RUTLAND-BROWN; THOMAS, 2006; PEETERS; VAN DEN BRANDE; POLINDER; BRAZINOVA *et al.*, 2015a; ROOZENBEEK, BOB; MAAS, ANDREW IR; MENON, DAVID K, 2013). No Brasil, a estimativa é de aproximadamente 125.500 internações anuais por TCE, correspondendo a uma incidência de 65,5 por 100 mil habitantes/ano, com um índice de fatalidade entre 7.7% (DE ALMEIDA, C. E.; DE SOUSA FILHO, J. L.; DOURADO, J. C.; GONTIJO, P. A. *et al.*, 2016). A maioria dos indivíduos que sofrem TCE, entretanto, apresentam ferimentos mais leves, sendo que aproximadamente 10-15% dos pacientes apresentam lesões mais graves, exigindo cuidados especializados (THORNHILL; TEASDALE; MURRAY; MCEWEN *et al.*, 2000).

As quedas e os acidentes automobilísticos são as causas mais frequentes de TCE ao redor do mundo, inclusive no Brasil (DE ALMEIDA, C. E.; DE SOUSA FILHO, J. L.; DOURADO, J. C.; GONTIJO, P. A. *et al.*, 2016; FAUL; WALD; XU; CORONADO, 2010; PEETERS; VAN DEN BRANDE; POLINDER; BRAZINOVA *et al.*, 2015b). Em estudo multicêntrico realizado no estado de Santa Catarina (SC), os acidentes de trânsito (motocicletas, carros ou atropelamentos) foram os principais motivos de admissão hospitalar por TCE ($\pm 60\%$), seguido de quedas ($\pm 21\%$) e agressão física (6,4%) (AREAS; SCHWARZBOLD; DIAZ; RODRIGUES *et al.*, 2019). As causas de TCE também variam conforme os estágios de vida. Durante a infância e depois na velhice, por exemplo, a vulnerabilidade de um indivíduo para sofrer uma queda é maior. Segundo o levantamento de Faul et al. (2010), entre todas as faixas etárias, as quedas foram a principal causa de TCE nos Estados Unidos (35,2%), causando cerca de metade (50,2%) dos TCEs em crianças de 0 a 14 anos, em comparação com 60,7% entre os adultos com 65 anos ou mais. Já os acidentes

automobilísticos foram a segunda causa de TCE (17,3%), mais comum nas faixas etárias de 15 a 19 anos e 20 a 24 anos (FAUL; WALD; XU; CORONADO, 2010).

O padrão de TCE como resultado de acidentes de trânsito também pode ser influenciado por aspectos socioeconômicos. Em países desenvolvidos (alta renda), os indivíduos que sofreram TCE são geralmente ocupantes de automóveis, enquanto em países subdesenvolvidos (baixa e média renda), são usuários tradicionalmente considerados mais vulneráveis ao tráfego rodoviário, como pedestres, ciclistas e motociclistas (CHICHOMMEFIRE; PALLE-NGUNDE; FOKAM; MOKOM-AWA *et al.*, 2018). O aumento do uso de automóveis, combinado com a inadequada educação de trânsito, uso de bebidas alcoólicas e a implementação lenta das leis de trânsito, são as principais causas do aumento da incidência de TCE em países subdesenvolvidos, como é o caso do Brasil (ROOZENBEEK, B.; MAAS, A. I.; MENON, D. K., 2013). Países desenvolvidos, com regulamentações de segurança aprimoradas e mais rígidas, apresentaram um declínio significativo nas ocorrências de TCE relacionadas ao trânsito (MAAS; STOCCHETTI; BULLOCK, 2008).

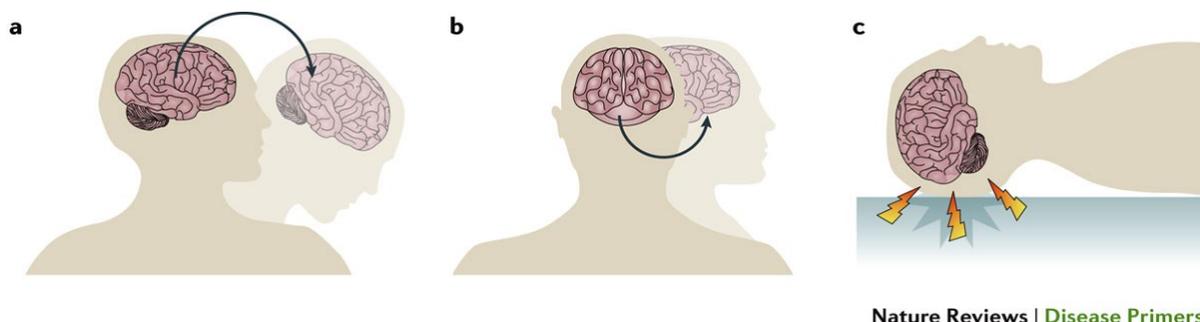
1.1.3 Classificações

Os tipos de dano cerebral causado pelo TCE podem ser classificados pelo mecanismo físico (lesão penetrante e não penetrante), fisiopatologia (lesões primárias e secundárias) e gravidade (leve, moderada e grave).

Classificação pelo mecanismo físico: A classificação pelo mecanismo físico descreve as lesões em “penetrantes” ou “não-penetrantes”. Nas *lesões penetrantes* são produzidos danos quando um objeto estranho penetra o crânio e compromete o parênquima cerebral, rompendo a estrutura física de neurônios, células gliais e fibras, além de causar possíveis isquemias ou hemorragias (RISDALL; MENON, 2011). As *lesões não penetrantes* são a causa mais comum de TCE, usualmente como resultado de acidentes automotivos e quedas, e acontecem quando: a) há um “impacto”, onde a cabeça entra em contato com um objeto e a força decorrente é transmitida ao cérebro; ou b) quando ocorre a ação de “forças inerciais”, como o fenômeno de aceleração e desaceleração (aumento e diminuição da velocidade de um objeto em movimento) (HAWRYLUK; MANLEY, 2015). As forças biomecânicas de aceleração e desaceleração podem ocorrer por três tipos: aceleração linear

(translacional), aceleração rotacional (angular) e desaceleração do impacto (Figura 1) (JORDAN, 2013).

Figura 1. Forças biomecânicas de aceleração e desaceleração no TCE



Legenda: a) aceleração linear (translacional) que ocorre como resultado de forças que fazem a cabeça se mover na direção ântero-posterior (como bater na frente ou atrás da cabeça); b) aceleração rotacional (angular) que ocorre como resultado de forças que fazem a cabeça girar lateralmente (como um soco em um lado da cabeça); c) desaceleração do impacto que ocorre quando o cabeça desacelera com força (quando o cabeça atinge o solo). Adaptado de Jordan, 2013.

Classificação pela fisiopatologia: Tal classificação é caracterizada em termos de lesões “primárias” e “secundárias” após o TCE. As *lesões primárias* consistem em lesões focais ou difusas que ocorrem no momento do trauma inicial na cabeça, incluindo fraturas de crânio, contusões cerebrais, danos aos vasos sanguíneos, lesões por estiramento axonal, entre outros (HAMMEKE; GENNARELLI, 2003). Existe uma correlação considerável, embora não perfeita, entre o mecanismo físico da lesão e as consequências fisiopatológicas. A maioria das lesões focais (como fratura de crânio, contusão cerebral e hematoma epidural) resultam de impactos sobre a cabeça, enquanto a ocorrência de forças inerciais de aceleração e desaceleração geralmente propicia lesões mais difusas, como a lesão axonal difusa (LAD) (SAATMAN; DUHAIME; BULLOCK; MAAS *et al.*, 2008).

Enquanto a lesão cerebral primária ocorre no momento do trauma, a *lesão secundária* é causada pelas respostas fisiológicas que são desencadeadas horas ou dias após o trauma inicial, elevando as taxas de mortalidade e a morbidade pós-traumáticas (MARION, 2006). Uma variedade de fatores caracterizam as lesões secundárias, incluindo a presença de edemas cerebrais, hemorragias subaracnóideas, aumento da pressão intracraniana e conseqüentemente herniações, hipóxia cerebral, bem como alterações bioquímicas, como excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, peroxidação lipídica, neuroinflamação, degeneração axonal e morte celular apoptótica (NG; LEE, 2019). Mudanças

sistêmicas de temperatura, hemodinâmica e do estado pulmonar também podem ser responsáveis por desenvolver lesões cerebrais secundárias (NOLAN, 2005).

Classificação pela gravidade: O TCE pode também ser caracterizado pela gravidade, um sistema baseado na sintomatologia. Os parâmetros mais comumente utilizados para avaliar a gravidade da lesão traumática são o tempo do coma, o uso da Escala Coma de Glasgow (GCS) e a duração da amnésia pós-traumática (Maas et al., 2008; Ponsford et al., 2016). A GCS é considerado o “padrão ouro” de classificação da gravidade do TCE, pontuando o nível de consciência do indivíduo em uma escala de 3 a 15, com base nas respostas verbais, motoras e de abertura dos olhos (TEASDALE; JENNETT, 1974). Por convenção, a GCS classifica a gravidade pela pontuação total: um escore de 13 a 15 é considerado um TCE leve, 9 a 12 é moderado e 3 a 8 é grave (TEASDALE; JENNETT, 1974). A distribuição da gravidade do TCE é de aproximadamente 80%, 10% e 10% para casos leves, moderados e graves, respectivamente (BRUNS JR.; HAUSER, 2003). A mensuração da gravidade se torna essencial não apenas para guiar o tratamento imediatamente após o trauma, mas também por ser um dos fatores preditores envolvidos na recuperação funcional do paciente após a lesão (Ponsford et al., 2016).

1.2. NEUROLOGIA DO TCE

1.2.1 Lesões focais

Lesões no couro cabeludo: São lesões que podem ser observadas pela presença de abrasões, lacerações ou hematomas no couro cabeludo, as quais são indicativos importantes do local do impacto e, em algumas situações, podem fornecer pistas sobre a possível patologia intracraniana (HILTON, 2020).

Fraturas de crânio: As fraturas de crânio são encontradas em apenas 25% dos casos de TCE fatais e nem sempre são de importância clínica, embora indiquem que uma força significativa esteve envolvida no impacto (OSBORN; BLASER; SALZMAN; COOPER *et al.*, 2002; TSENG; SHIH; SU; CHEN *et al.*, 2011). As fraturas do crânio estão associadas a lesões intracranianas, como hemorragias subaracnóidea, subdural ou epidural, e são basicamente classificadas em fraturas lineares, depressivas e basais (HARDMAN; MANOUKIAN, 2002).

As *fraturas lineares* são as mais comuns e se estendem do ponto de impacto ao longo de linhas de menor resistência. As *fraturas depressivas* ocorrem quando há o afundamento de um segmento do crânio, frequentemente acompanhada de lesão do parênquima cerebral subjacente. Nas *fraturas basais* ocorre a fratura em um dos ossos que compõem a base do crânio (osso occipital, temporal, esfenóide, lâmina cribiforme do osso etmóide e lâmina orbital do osso frontal), acompanhadas de sinais clínicos característicos, como: sangue nos seios da face, vazamento do líquido cefalorraquidiano (LCR) pelo nariz e/ou ouvidos, lesão de nervos cranianos, bem como equimoses periorbitais e retroauricular (TUBBS; SHOJA; LOUKAS; OAKES *et al.*, 2010).

Contusões e Lacerações: As contusões cerebrais ocorrem em 20–30% dos casos de TCE grave e ocorrem em locais onde o parênquima cerebral entra em contato com as protuberâncias ósseas irregulares da base do crânio, como as que são encontradas na face inferior dos lobos frontais e temporais (KHOSHYOMN; TRANMER, 2004; MCKEE; DANESHVAR, 2015). As contusões resultam de danos a pequenos vasos sanguíneos e outros componentes do parênquima cerebral que produzem pequenas hemorragias perpendiculares à superfície cortical, mas sem rompimento das membranas meníngeas, o que não acontece na laceração (GENNARELLI; GRAHAM, 2005; MCKEE; DANESHVAR, 2015). Uma laceração ocorre quando há o rompimento físico do parênquima cerebral e pode ocorrer em combinação com as contusões ao longo da superfície do cérebro (GRAHAM D.I, 2002).

Os tipos de contusões dependem da posição e movimento do corpo no momento do impacto. As contusões podem acontecer por: a) *golpe*: a contusão ocorre no local do impacto craniano; b) *contragolpe*: a contusão acontece em local oposto ao impacto craniano, frequentemente nos lobos frontal inferior e temporal anterior; c) *herniações*: a contusão se desenvolve nas margens das hérnias cerebrais e são secundárias ao aumento da pressão intracraniana; e d) *fraturas*: as contusão se forma ao longo das bordas das fraturas do crânio (HARDMAN; MANOUKIAN, 2002; HILTON, 2020). Os sintomas de uma contusão cerebral dependem da gravidade da lesão. Após uma contusão cerebral, é possível que o indivíduo apresente sintomas como dores de cabeça, confusão mental, sonolência, tontura, perda de consciência, náusea e vômito, dificuldade de coordenação e movimento, zumbido, sensações de rotação, entre outros (KUSHNER, 1998).

Hemorragias Intracranianas: As hemorragias intracranianas são classificadas pela localização anatômica como extradurais (também conhecidas como epidurais), subdurais, subaracnóideas ou intracerebrais. A *hemorragia extradural* é o sangramento que ocorre entre a membrana meníngea da dura-máter e o crânio, via impacto direto, sendo usualmente decorrente da fratura do osso temporal escamoso e o rompimento da artéria meníngea média subjacente (HILTON, 2020; LAMMY; MCCONNELL; KAMEL; RENNIE *et al.*, 2013). A *hemorragia subdural* geralmente resulta da ruptura de veias que atravessam o espaço subdural (entre as membranas meníngeas aracnoide e a dura-máter), particularmente aquelas adjacentes ao seio sagital superior, em associação com a rápida aceleração e desaceleração da cabeça (TOKORO; NAKAJIMA; YAMATAKI, 1988). A *hemorragia subaracnóidea* (HS) é o extravasamento de sangue que ocorre no espaço subaracnóideo (entre as meninges aracnoide e a pia-máter), comumente encontrada no TCE e com importância clínica significativa quando acontece por ruptura das artérias vertebrais ou basilares (ABRAHAM; CHANG, 2016). Já a *hemorragia intracerebral* é caracterizada pelo sangramento no parênquima cerebral, em seus ventrículos ou em ambos, frequentemente vista nos lobos frontal e temporal (SILVER; MCALLISTER; ARCINIEGAS, 2018).

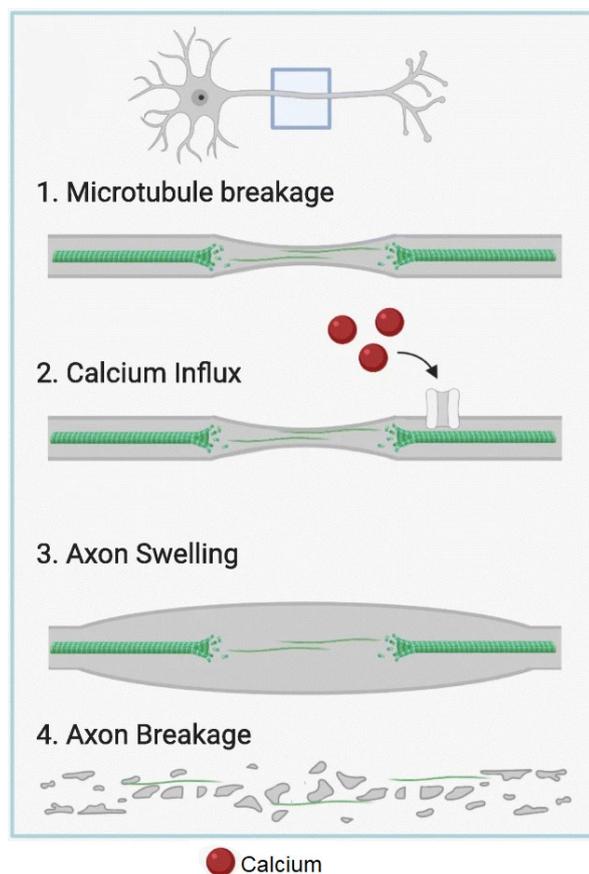
1.2.2 Lesões difusas

É comum a coexistência das lesões focais e difusas em indivíduos que sofreram TCE de gravidade moderada a grave, no entanto, o comprometimento difuso é responsável por aproximadamente 70% de todos os casos, predominantemente por LAD (SKANDSEN; FINNANGER; ANDERSSON; LYDERSEN *et al.*, 2010).

Lesão axonal difusa (LAD): É um dos achados neuropatológicos mais comuns e importantes do TCE, caracterizado pelo comprometimento dos axônios (fibras), os quais são vulneráveis à carga mecânica do cérebro durante as acelerações rápidas da cabeça (como em colisões automotivas, quedas ou agressões) (JOHNSON; STEWART; SMITH, 2013). Os axônios da substância branca são especialmente suscetíveis para lesões de aceleração e desaceleração visto sua natureza viscoelástica e design estrutural inerente (MCALLISTER, 2011). O rompimento axonal completo no momento da lesão, conhecida como “axotomia primária”, é considerada uma ocorrência relativamente rara (JOHNSON; STEWART; SMITH,

2013). As anormalidades no citoesqueleto que induzem à “axotomia secundária” são as formas mais comumente encontradas de LAD (Figura 1) (SIEDLER; CHUAH; KIRKCALDIE; VICKERS *et al.*, 2014). Tais alterações podem produzir o aumento da permeabilidade da membrana, influxo acentuado de cálcio, inchaço das mitocôndrias, ruptura dos microtúbulos, alterações no transporte axonal e acúmulo de componentes do citoesqueleto e organelas membranosas (BRUGGEMAN; HAITSMAN; DIRVEN; VOLOVICI, 2021; EYOLFSON; KHAN; MYCHASIUK; LOHMAN, 2020).

Figura 2. Ruptura do citoesqueleto axonal após lesão traumática



Legenda: a lesão axonal difusa que resulta das velocidades diferenciais da substância branca e cinzenta durante um impacto traumático induz tensão e danos nos microtúbulos dentro dos axônios. Este evento induz a acumulação de proteínas de transporte de microtúbulos e influxo de cálcio, resultando em inchaço axonal e, então, degeneração axonal. Adaptado de Eyolfson et al. (2020)

O padrão típico de LAD inclui lesões em regiões do corpo caloso, cápsula interna, substância branca cerebral, fôrnice, mesencéfalo, ponte, medula e cerebelo. Em casos de TCE

grave, lesões hemorrágicas (hemorragias petequiais) são observadas no corpo caloso e nos quadrantes dorsolaterais do tronco encefálico rostral (GRAHAM D.I, 2002). O inchaço e a desconexão axonal continuam por anos após o trauma inicial e podem contribuir para o desenvolvimento da incapacidade em alguns indivíduos que sofreram TCE (SMITH; HICKS; POVLISHOCK, 2013).

Edema cerebral: Após a lesão traumática, é possível ocorrer o aumento do volume sanguíneo cerebral por vasodilatação, vazamento de líquido por comprometimento da barreira hematoencefálica (edema vasogênico) e aumento do conteúdo de água nas células do sistema nervoso central (edema citotóxico) (BOUMA; MUIZELAAR; FATOUROS, 1998). O edema cerebral resulta em um aumento da pressão intracraniana e redução da pressão de perfusão cerebral, causando lesões cerebrais isquêmicas. As pressões diferenciais entre os compartimentos intracranianos também podem resultar em distorções, deslocamentos e herniações cerebrais (HILTON, 2020; MCKEE; DANESHVAR, 2015)

1.3 ALTERAÇÕES COGNITIVAS APÓS TCE

Os problemas cognitivos são sequelas comuns que ocorrem após o TCE devido aos danos funcionais e estruturais causados ao cérebro, resultando em frequentes alterações de atenção, memória, funções executivas (como planejamento, controle da impulsividade, monitoramento, resolução de problemas), velocidade de processamento, linguagem e habilidades visuoespaciais (DIKMEN; CORRIGAN; LEVIN; MACHAMER *et al.*, 2009; MCALLISTER, 2011). A extensão do comprometimento cognitivo depende de vários fatores, como a gravidade do TCE, gravidade da LAD, duração do coma, duração da amnésia pós-traumática, além da localização e profundidade da lesão cerebral focal (MCCULLAGH; FEINSTEIN, 2011). Outros fatores críticos incluem a idade do paciente, comorbidades preexistentes, presença de transtornos psiquiátricos e a ocorrência de lesões extracranianas ou sistêmicas significativas (como hipóxia ou hipotensão). Usualmente, um TCE leve a moderado está associado a um comprometimento cognitivo específico (VANDERPLOEG; CURTISS; BELANGER, 2005), enquanto um TCE grave está mais associado com um prejuízo generalizado em vários domínios cognitivos (BATE; MATHIAS; CRAWFORD, 2001; CRISTOFORI; LEVIN, 2015). Em diante, serão descritos os principais domínios cognitivos

que podem estar alterados após um TCE: memória, atenção, funções executivas, linguagem e comunicação e habilidades visuoperceptuais.

Memória: As alterações de memória são as queixas mais referidas pelos pacientes e familiares após um TCE. Tais alterações ocorrem pela maior vulnerabilidade dos lobos temporais anteriores, hipocampos e córtex entorrinal para lesões por TCE, cujas regiões são essenciais para um adequado funcionamento da memória (GRONWALL; WRIGHTSON, 1981). Durante a fase aguda do TCE, os pacientes podem esquecer eventos que ocorreram minutos a anos antes da lesão traumática (amnésia retrógrada) ou apresentar amnésia pós-traumática, caracterizada por um período de confusão, desorientação têmporo-espacial e dificuldade em recordar informações que ocorreram após o acidente (RUSSELL; SMITH, 1961). A recuperação das amnésias é usualmente gradual. Entretanto, o comprometimento objetivo da memória pode persistir em pacientes com lesões moderadas a graves, mesmo após a normalização dos escores do Quociente Intelectual (QI) (MCCULLAGH; FEINSTEIN, 2011), limitando a capacidade de realizar tarefas, viver de forma independente, manter um emprego ou mesmo interagir socialmente (CURTISS; VANDERPLOEG; SPENCER; SALAZAR, 2001; DRAKE; GRAY; YODER; PRAMUKA *et al.*, 2000; MANGELS; CRAIK; LEVINE; SCHWARTZ *et al.*, 2002; ZEC; ZELLERS; BELMAN; MILLER *et al.*, 2001).

Atenção: As alterações atencionais são mais encontradas no TCE grave e podem incluir dificuldades de concentração, lentidão mental, distratibilidade, baixa velocidade de processamento e dupla ou multitarefa prejudicada (MCCULLAGH; FEINSTEIN, 2011; TSAOUSIDES; GORDON, 2009). As lesões focais ou difusas durante o TCE podem interromper os circuitos atencionais em qualquer ponto de suas inúmeras redes, comprometendo o seu funcionamento (AZOUVI; ARNOULD; DROMER; VALLAT-AZOUVI, 2017). Estudos de neuroimagem evidenciam que pacientes com dificuldades atencionais após TCE possuem ativações alteradas no circuito frontoparietal, com ativação aumentada no giro pré-central, cíngulo bilateral, frontal medial, médio e superior (CRISTOFORI; LEVIN, 2015; SCHEIBEL; NEWSOME; STEINBERG; PEARSON *et al.*, 2007). É importante destacar que a redução na velocidade de processamento, fortemente encontrada após um TCE grave, pode ser responsável por uma parcela importante do comprometimento atencional (WILLMOTT; PONSFORD; HOCKING; SCHÖNBERGER, 2009).

Funções executivas: As funções executivas abrangem uma ampla e variada gama de comportamentos e subdomínios cognitivos, incluindo o controle inibitório, memória de trabalho e flexibilidade mental, bem como o planejamento, organização, resolução de problemas, tomada de decisão e capacidade de atingir metas de forma eficaz (DIAMOND, 2013; WHYTE; SUMMERS, 2020). Comportamentos referidos como “mudança de personalidade” podem ser manifestados pelos pacientes após TCE, como desinibição, instabilidade emocional, indiferença, apatia ou falta de “insight” (anosognosia), e são usualmente associados com alterações nas funções executivas, causando problemas consideráveis para o paciente e suas famílias (WHYTE; SUMMERS, 2020). As funções executivas estão relacionadas anatomicamente ao lobo frontal, em especial ao córtex pré-frontal, situado próximo a saliências e cavidades ósseas que tornam a região vulnerável a contusões geradas pelo TCE (STUSS, 2011). Ainda, na lesão axonal difusa, usualmente se encontra uma maior concentração das lesões nas regiões anteriores, colaborando ainda mais para as alterações executivas (LEVINE; KOVACEVIC; NICA; CHEUNG *et al.*, 2008). Estudos evidenciam que o funcionamento executivo é uma variável prognóstica determinante para a recuperação funcional dos pacientes após o TCE devido à sua importância para o desempenho adequado e eficaz de várias atividades diárias (CRÉPEAU; SCHERZER, 1993; SPITZ; PONSFORD; RUDZKI; MALLER, 2012).

Linguagem e Comunicação: A capacidade de transmitir e trocar informações é um determinante fundamental para o bem-estar e reflete a interação complexa entre as funções primárias da linguagem, processos cognitivos não linguísticos e as funções executivas. O substrato neural corresponde a áreas dominantes da linguagem, como as áreas pré-frontal, perissilviana e parietal, vulneráveis as lesões traumáticas difusas ou focais (MCCULLAGH; FEINSTEIN, 2011). As alterações são frequentemente encontradas em pacientes com TCE moderado a grave, sendo que o tipo de comprometimento de linguagem é dependente da extensão e localização da lesão cerebral. A afasia de Broca é o tipo mais comum de comprometimento após TCE (26,49%), seguido pela afasia anômica (19,6%) e afasia transcortical (15,6%) (OZBUDAK DEMIR; GÖRGÜLÜ; KÖSEOGLU, 2006). São também observadas queixas comuns de dificuldades de encontrar palavras, fluência verbal e compreensão de informações auditivas complexas (LARKINS, 2007; MCCULLAGH; FEINSTEIN, 2011). Em casos de TCE grave, os pacientes podem manifestar uma fala menos

produtiva e eficiente, bem como dificuldades no uso pragmático da linguagem (como para iniciar e manter um tópico de conversa) (COELHO, 2007).

Habilidades visuoperceptuais: Os déficits visuoperceptuais podem decorrer de lesões traumáticas do lobo occipital, afetando áreas do córtex de associação visual primário, secundário e até mesmo o terciário (JONES; RIZZO, 2004). Tais déficits podem ser do tipo agnosias (dificuldade no reconhecimento de objetos), déficits de habilidades visuoespaciais, apraxias visuonstrutivas (dificuldade para elaborar desenhos tridimensionais), déficits do esquema corporal (incapacidade de reconhecimento da posição das partes do corpo) e problemas atencionais, como a heminegligência unilateral (incapacidade de reconhecer estímulos apresentados do lado contralateral à lesão cerebral) (MCKENNA; COOKE; FLEMING; JEFFERSON *et al.*, 2006). É comum os indivíduos que sofreram TCE não demonstrarem alterações de percepção visual significativas, mesmo após lesões cerebrais graves (LEVIN; GROSSMAN; KELLY, 1977). Entretanto, quando estas ocorrem, afetam negativamente o desempenho funcional e impactam a independência do paciente no seu autocuidado (CATE; RICHARDS, 2000).

1.4 ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS APÓS TCE

Devido ao impacto do trauma nas estruturas frontolímbicas, é comum o desenvolvimento de alterações psiquiátricas de base orgânica em sobreviventes de um TCE. Além da agitação, agressividade e confusão usualmente observadas durante o estágio de recuperação aguda, os pacientes de TCE, principalmente graves, possuem um risco de desenvolver transtornos psiquiátricos, incluindo transtornos de ansiedade, transtornos de humor, psicose, mudança de personalidade, entre outros (DIAZ; SCHWARZBOLD; THAIS; HOHL *et al.*, 2012; ROGERS; READ, 2007). Mesmo em casos leves, as alterações psiquiátricas após TCE exerce um efeito significativo no processo de recuperação do paciente, impactando negativamente o funcionamento social e ocupacional (FANN; LEONETTI; JAFFE; KATON *et al.*, 2002).

Dados epidemiológicos sugerem que 10% a 80% das pessoas que sofrem um TCE apresentam um quadro psiquiátrico em algum momento de sua recuperação (VAN REEKUM; BOLAGO; FINLAYSON; GARNER *et al.*, 1996). Tal variabilidade é influenciada pelos

diferentes métodos de recrutamento e seleção dos pacientes, falta de critérios diagnósticos padronizados, diferenças na gravidade do TCE, tempo após lesão, entre outros (PONSFORD; ALWAY; GOULD, 2018; RAO; LYKETSOS, 2002). A prevalência dos transtornos psiquiátricos em pacientes com TCE é também variável dependendo do estudo, usualmente entre 14%–77% para depressão maior, 3%–28% para transtorno de ansiedade generalizada (TAG), 2%–14% para distímia, 2%–17% para transtorno bipolar, 4%–17% para ataques de pânico, 1%–10% para transtornos fóbicos, 2%–15% para transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), 3%–27% para transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), 5%–28% para abuso ou dependência de substâncias e 1% para esquizofrenia (DEB; LYONS; KOUTZOUKIS; ALI *et al.*, 1999).

Existem diversos fatores que influenciam e determinam as sequelas neuropsiquiátricas do TCE, como a presença de antecedentes de doença psiquiátrica, mau funcionamento social e baixos níveis de escolaridade anteriores ao TCE, aumento da idade, abuso de álcool ou substâncias psicoativas, arteriosclerose, um desempenho reduzido no Miniexame do Estado Mental (MMSE), instabilidade financeira, relacionamento interpessoal disfuncional, entre outros (AHMED; VENIGALLA; MEKALA; DAR *et al.*, 2017; DEB; LYONS; KOUTZOUKIS; ALI *et al.*, 1999; RAO; LYKETSOS, 2002). Diante das altas taxas de transtornos psiquiátricos após TCE, é importante compreender os fatores associados ao seu desenvolvimento, uma vez que os pacientes em risco podem ser identificados precocemente e conduzidos para intervenção. A seguir, será descrito sobre os dois principais transtornos psiquiátricos que ocorrem após o TCE, importantes para o entendimento do presente estudo: depressão e ansiedade.

1.4.1 Depressão

A depressão é uma das complicações psiquiátricas mais comuns que ocorrem após um TCE, com taxa de prevalência entre 6% a 77% dos casos (JORGE; STARKSTEIN, 2005). Segundo resultados do nosso grupo, a depressão foi um dos transtornos psiquiátricos mais encontrados após TCE grave, presente em aproximadamente 30% dos casos (DIAZ; SCHWARZBOLD; THAIS; HOHL *et al.*, 2012). O transtorno depressivo maior (ou apenas depressão) é definido pela presença de humor deprimido ou perda de interesse, acompanhado

de pelo menos outros quatro sintomas: sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva; fadiga ou perda de energia; insônia ou sonolência excessiva; agitação ou retardo psicomotor; capacidade diminuída para pensar, concentrar ou tomar decisões; e pensamentos recorrentes de morte (ASSOCIATION, 2013). A fenomenologia da depressão após TCE é caracterizada mais por irritabilidade, raiva e agressividade do que pelos sintomas tradicionais de tristeza e choro encontrados naqueles pacientes com depressão, mas sem presença de TCE (GRANACHER, 2015). É sempre um desafio clínico, entretanto, distinguir entre os estressores psicossociais que agravam ou causam a depressão e o desenvolvimento do transtorno como resultado direto de uma lesão cerebral.

Os pacientes que desenvolvem depressão após TCE usualmente apresentam um perfil psicossocial importante, com presença de comprometimento do funcionamento social, altos níveis de descontentamento com o trabalho (GOMEZ-HERNANDEZ; MAX; KOSIER; PARADISO *et al.*, 1997), maiores taxas de desemprego (SEEL; KREUTZER; ROSENTHAL; HAMMOND *et al.*, 2003), redução no status econômico (JORGE; ROBINSON; MOSER; TATENO *et al.*, 2004), menor educação (DIKMEN; BOMBARDIER; MACHAMER; FANN *et al.*, 2004) e ausência de relações pessoais próximas (GOMEZ-HERNANDEZ; MAX; KOSIER; PARADISO *et al.*, 1997). A depressão após TCE ainda possui implicações para a saúde e qualidade de vida dos pacientes, incluindo maiores taxas de re-hospitalização, maior risco de suicídio, piora na cognição, maior sobrecarga dos cuidadores e redução da satisfação com a vida e bem-estar em geral (JUENGST; KUMAR; WAGNER, 2017; RAPOPORT; MCCULLAGH; SHAMMI; FEINSTEIN, 2005).

Estudos de neuroimagem da depressão mostram que o córtex cingulado anterior, hipocampo, córtex pré-frontal orbitomedial, amígdala e cerebelo são as principais áreas envolvidas, respondendo por determinados sistemas de liberação de neurotransmissores, hormônios e proteínas sinalizadoras (CASTANHEIRA; SILVA; CHENIAUX; TELLES-CORREIA, 2019). As evidências ainda suportam que uma via de regulação do humor frontolímbica está significativamente comprometida em pacientes com transtorno depressivo maior. Como os lobos frontais e temporais anteriores são particularmente vulneráveis a contusões e lacerações no TCE, as alterações de tais regiões e circuitos neurais subjacentes é uma das principais explicações para a elevada prevalência de depressão nessa população (JORGE; STARKSTEIN, 2005; ROSENTHAL; CHRISTENSEN; ROSS, 1998;

SCHWARZBOLD; DIAZ; MARTINS; RUFINO *et al.*, 2008; VAN REEKUM; BOLAGO; FINLAYSON; GARNER *et al.*, 1996).

Pela sobreposição dos circuitos neurais associados com a depressão e a cognição, alterações na aprendizagem, memória, funções executivas, atenção e velocidade de processamento são altamente encontrados em indivíduos que apresentam um transtorno depressivo, com ou sem TCE (PAN; PARK; BRIETZKE; ZUCKERMAN *et al.*, 2018; RAPOPORT; MCCULLAGH; SHAMMI; FEINSTEIN, 2005). A magnitude das alterações cognitivas secundárias à depressão pode ser tão acentuada que pode simular um padrão esperado em pacientes com demência, condição conhecida como “pseudodemência depressiva”, com melhora do quadro após tratamento com antidepressivos (PAULA; MIRANDA; NICOLATO; MORAES *et al.*, 2013). Em pacientes com depressão, após a intervenção psicofarmacológica e a remissão dos sintomas depressivos, ainda pode ser encontrado algum grau de permanência do comprometimento cognitivo, contribuindo para as dificuldades em alcançar a recuperação completa da funcionalidade (WOO; ROSENBLAT; KAKAR; BAHK *et al.*, 2016).

A depressão frequentemente coexiste com a ansiedade em pacientes após TCE, semelhantemente ao encontrado na população em geral (MALLYA; SUTHERLAND; PONGRACIC; MAINLAND *et al.*, 2014; OSBORN; MATHIAS; FAIRWEATHER-SCHMIDT, 2014). Após TCE, os pacientes com depressão são aproximadamente oito vezes mais propensos a desenvolverem um transtorno de ansiedade comórbida quando comparados com aqueles com TCE, mas sem depressão (BOMBARDIER; FANN; TEMKIN; ESSELMAN *et al.*, 2010; RAPOPORT, 2012). Segundo achados, a frequência de transtornos de ansiedade generalizada foi de cerca de 41,2% em uma amostra de pacientes depressivos após TCE (JORGE; ROBINSON; STARKSTEIN; ARNDT, 1993). As alterações nas vias pré-frontal-límbicas que medeiam os processos reguladores da emoção são comumente encontrados tanto em casos de depressão quanto de ansiedade, o que poderia explicar o aparecimento frequente de tal comorbidade após lesão traumática nestas vias (KALIN, 2020). Em conjunto, tal comorbidade pode impactar ainda mais a qualidade de vida dos pacientes após TCE, diminuindo significativamente o funcionamento cognitivo e psicossocial desta população (DIAZ; SCHWARZBOLD; THAIS; HOHL *et al.*, 2012; GOULD; PONSFORD; JOHNSTON; SCHÖNBERGER, 2011; RAPOPORT, 2012).

1.4.2 Ansiedade

A ansiedade, em termos gerais, consiste em sentimentos de apreensão, tensão e preocupação sobre um perigo percebido, geralmente acompanhada por sinais associados à ativação do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) (por liberação de catecolaminas), como aceleração dos batimentos cardíacos, aumento do ritmo e frequência respiratória, aumento da pressão arterial, promoção do suor, parestesias (dormência ou formigamento), dilatação das pupilas, entre outros (CROWE, 2008; GOLDSTEIN, 1987). O lobo frontal, especialmente o córtex pré-frontal, é responsável pela regulação de estruturas do sistema límbico (como a amígdala) por meio de mecanismos inibitórios (GOULD; PONSFORD; SPITZ, 2014). O comprometimento do circuito pré-frontal pelas lesões traumáticas (focais ou difusas) pode conduzir a uma ativação aumentada da amígdala, resultando em respostas emocionais de medo, ansiedade ou pânico (BRYANT, 2008). Clinicamente, o efeito prolongado da resposta de medo e da hipersensibilidade frente a estímulos inofensivos pode se apresentar como um transtorno de ansiedade crônica (GOULD; PONSFORD; SPITZ, 2014).

Os transtornos de ansiedade são uma classe de transtorno psiquiátrico comumente encontrados na população em geral, sendo que indivíduos com TCE apresentam um risco aumentado para o seu desenvolvimento. Segundo o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV) (ASSOCIATION, 2002), utilizado na maioria dos estudos aqui referenciados, os transtornos de ansiedade podem ser divididos em subtipos, como transtorno de pânico com ou sem agorafobia, fobias específicas, fobia social, TOC, TEPT, TAG, transtorno de ansiedade devido a uma condição médica geral ou induzido por substâncias. As estimativas de frequência de quadros de ansiedade após o TCE variam de 19% a 50% em períodos variáveis após a lesão traumática (HIOTT; LABBATE, 2002). Quanto aos transtornos de ansiedade específicos, estudos demonstraram que após TCE, aproximadamente 24% a 27% dos pacientes foram diagnosticados com TAG e entre 4% a 6% com transtorno de pânico (FANN; KATON; UOMOTO; ESSELMAN, 1995; VAN REEKUM; BOLAGO; FINLAYSON; GARNER *et al.*, 1996). Também, estudos apontaram que aproximadamente 27,1% dos pacientes que sofreram um TCE grave desenvolveram TEPT em um período de seis meses após a lesão traumática (BRYANT; MAROSSZEKY; CROOKS; GURKA, 2000).

Como na depressão, a presença de quadros de ansiedade pode impactar significativamente o funcionamento social e ocupacional dos sobreviventes de TCE (BERTISCH; LONG; LANGENBAHN; RATH *et al.*, 2013), além de comprometer o funcionamento cognitivo. Lesões traumáticas na região frontolímbica podem sustentar o desenvolvimento de transtornos de ansiedade, assim como de alterações cognitivas, especialmente com comprometimento da atenção, velocidade de processamento e funções executivas (GOULD; PONSFORD; SPITZ, 2014). Segundo Spitz, Schönberger e Ponsford (2012), um desempenho reduzido na flexibilidade mental (um componente das funções executivas), velocidade de processamento e memória de reconhecimento verbal foram associados com níveis mais altos de sintomas de ansiedade autorrelatados na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) após TCE (SPITZ; SCHÖNBERGER; PONSFORD, 2013). O comprometimento cognitivo, aliado com os sintomas de ansiedade, podem interferir significativamente na capacidade do indivíduo em realizar suas atividades cotidianas, sendo comum a presença de dificuldades em desempenhar ou processar várias tarefas ou informações simultaneamente, além de gerenciar interações sociais complexas (PONSFORD; WILLMOTT, 2004).

1.5 ALTERAÇÕES NA FUNCIONALIDADE APÓS TCE

Conforme supracitado, o TCE pode causar comprometimento significativo no funcionamento cognitivo e emocional, dependendo da gravidade da lesão traumática. Tais alterações podem apresentar um impacto significativo na chamada “funcionalidade”, a capacidade de viver com autonomia, manter o autocuidado, manter as relações sociais, atividades de lazer, estudos e trabalho (OLVER; PONSFORD; CURRAN, 1996). Várias medidas da funcionalidade são usadas para a análise prognóstica do TCE, incluindo a mortalidade, o registro dos sintomas pós-traumáticos, o grau de comprometimento cognitivo, o grau de engajamento comunitário, o retorno ao trabalho, bem como medidas de resultados funcionais, como a Glasgow Outcome Scale (GOS) (BENEDICTUS; SPIKMAN; VAN DER NAALT, 2010; MAAS; LINGSMA; ROOZENBEEK, 2015). A escala GOS e a sua versão estendida, a Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE), são os instrumentos mais citados e recomendados pela literatura internacional para a avaliação do resultado funcional de pacientes

após TCE (JENNETT; BOND, 1975; MCMILLAN; WILSON; PONSFORD; LEVIN *et al.*, 2016; PONCE; LOZANO, 2010).

A GOS é conhecida por ser uma medida de monitoramento simples, disponível gratuitamente e de fácil aplicação em comparação com outros instrumentos (MCMILLAN; WILSON; PONSFORD; LEVIN *et al.*, 2016; MILLAR; NICOLL; THORNHILL; MURRAY *et al.*, 2003; WHITNALL; MCMILLAN; MURRAY; TEASDALE, 2006). A GOS classifica o estado funcional do paciente em cinco categorias: 1 – óbito; 2 – estado vegetativo; 3 – incapacidade grave (dependentes de suporte diário); 4 – incapacidade moderada (são independentes, mas manifestam incapacidades, como ataxias, hemiparesias, alterações cognitivas ou psiquiátricas); 5 – boa recuperação (apresentam uma vida normal mesmo que possa haver déficits neurológicos e psicológicos menores) (JENNETT; SNOEK; BOND; BROOKS, 1981). Estudos clínicos consideraram as categorias GOS 4 e GOS 5 (pontuação GOSE de 4–8) como recuperação favorável, especialmente por descreverem a melhora do paciente no âmbito social e retorno ao trabalho (FABVEDANTAM; ROBERTSON; GOPINATH, 2018; KHAKI; HIETANEN; CORELL; HERGÈS *et al.*, 2021; WILKINS; BEERS; BORRASSO; BROOKS *et al.*, 2019).

O comprometimento cognitivo após TCE usualmente conduz a limitações nas áreas vocacionais, recreativas e sociais, contribuindo mais do que as deficiências físicas para a incapacidade geral do paciente, especialmente após uma lesão grave (STENBERG; GODBOLT; NYGREN DE BOUSSARD; LEVI *et al.*, 2015). Estudos tem demonstrado o impacto das alterações cognitivas no resultado funcional de pacientes após TCE, com evidências de reduções no desempenho cognitivo (especialmente em medidas de atenção, memória e funções executivas) em razão do aumento da gravidade na GOS ou GOSE (FINNANGER; SKANDSEN; ANDERSSON; LYDERSEN *et al.*, 2013; MAZAUX; MASSON; LEVIN; ALAOUI *et al.*, 1997; RUET; BAYEN; JOURDAN; GHOUT *et al.*, 2019; SATZ; ZAUCHA; FORNEY; MCCLEARY *et al.*, 1998; SIGURDARDOTTIR; ANDELIC; ROE; SCHANKE, 2009). Sendo assim, esses achados indicam que o comprometimento cognitivo após TCE pode ser um dos maiores obstáculos para a recuperação funcional dos pacientes.

2.0 JUSTIFICATIVA

O TCE é considerado um problema mundial de saúde pública e econômica em razão das altas taxas de mortalidade e morbidade (MAAS; STOCCHETTI; BULLOCK, 2008). A cada ano, aproximadamente 69 milhões de pessoas são acometidas por um TCE, sendo que o maior impacto é experimentado por países em desenvolvimento, onde 89% do total de mortes relacionadas ao trauma ocorrem (DE SILVA; ROBERTS; PEREL; EDWARDS *et al.*, 2009; DEWAN; RATTANI; GUPTA; BATICULON *et al.*, 2018; NORTON; KOBUSINGYE, 2013). Embora apenas 10 a 15% dos pacientes com TCE são graves, os sobreviventes necessitam de cuidados especializados e dispendiosos economicamente em consequência das múltiplas sequelas físicas, cognitivas e emocionais associadas (SIGURDARDOTTIR; ANDELIC; WEHLING; ROE *et al.*, 2015; THORNHILL; TEASDALE; MURRAY; MCEWEN *et al.*, 2000).

O comprometimento cognitivo é uma das sequelas mais encontradas no TCE, especialmente em casos moderados a graves, limitando de maneira significativa a funcionalidade do paciente em suas atividades diárias. Uma ampla gama de estudos têm demonstrado como um melhor desempenho cognitivo está associado com a melhora no resultado funcional de pacientes após TCE, avaliados pelas escalas GOS ou GOSE (FINNANGER; SKANDSEN; ANDERSSON; LYDERSEN *et al.*, 2013; MAZAUX; MASSON; LEVIN; ALAOUI *et al.*, 1997; RUET; BAYEN; JOURDAN; GHOUT *et al.*, 2019; SATZ; ZAUCHA; FORNEY; MCCLEARY *et al.*, 1998; SIGURDARDOTTIR; ANDELIC; ROE; SCHANKE, 2009). Entretanto, embora os estudos preditivos da cognição para o resultado funcional após TCE sejam bem conhecidos, investigações sobre como é o desempenho cognitivo de pacientes com “recuperação favorável” (GOS 4 e 5) ainda permanecem inexplorados.

Além disso, devido ao substrato neurobiológico semelhante, lesões traumáticas em regiões frontolímbicas são determinantes para o desenvolvimento de alterações cognitivas e psiquiátricas após um TCE. Estudos prospectivos têm investigado a associação entre o desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em pacientes após TCE grave (GOULD; PONSFORD; SPITZ, 2014; HIMANEN; PORTIN; TENOVUO; TAIMINEN *et al.*, 2009; JORGE; ROBINSON; MOSER; TATENO *et al.*, 2004; LI; HAN; GAO; TONG *et al.*, 2021; SATZ; FORNEY; ZAUCHA; ASARNOW *et al.*, 1998; SPITZ; SCHÖNBERGER;

PONSFORD, 2013). No entanto, embora tenham sido incluídos, nenhum dos estudos investigou essa relação exclusivamente em pacientes graves, além de todos terem sido realizados em países desenvolvidos, o que modifica o perfil sociocultural e educacional dos pacientes. Ainda, nenhum dos estudos descreveu detalhadamente os casos perdidos (comparação entre os pacientes avaliados e não avaliados) e metade dos estudos investigou apenas funções cognitivas específicas, sem realizar uma avaliação mais abrangente.

Considerando que a investigação de fatores que contribuam para o prognóstico cognitivo é fundamental para conhecer futuros alvos terapêuticos, o objetivo desta tese foi investigar, de maneira prospectiva, o desempenho cognitivo e sintomas psiquiátricos de pacientes após TCE grave. O trabalho foi dividido em dois capítulos: Capítulo I) Desempenho cognitivo de pacientes com recuperação funcional favorável após TCE grave; e Capítulo II) Associação entre o desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em pacientes após TCE grave.

3.0 CAPÍTULO I: DESEMPENHO COGNITIVO DE PACIENTES COM RECUPERAÇÃO FUNCIONAL FAVORÁVEL APÓS TCE GRAVE

O TCE é uma das principais condições neurológicas associadas com altas taxas de mortalidade e incapacidade em todo o mundo (DEWAN; RATTANI; GUPTA; BATICULON *et al.*, 2018; ROOZENBEEK, B.; MAAS, A. I.; MENON, D. K., 2013; RUBIANO; CARNEY; CHESNUT; PUYANA, 2015). A cada ano, aproximadamente 69 milhões de pessoas são acometidas por um TCE, sendo que o maior impacto é experimentado por países em desenvolvimento, onde 89% do total de mortes relacionadas ao trauma ocorrem (DE SILVA; ROBERTS; PEREL; EDWARDS *et al.*, 2009; DEWAN; RATTANI; GUPTA; BATICULON *et al.*, 2018; NORTON; KOBUSINGYE, 2013). No Brasil, a estimativa é de aproximadamente 125.500 hospitalizações devido ao TCE por ano, correspondendo a uma incidência de 65,7 admissões por 100.000 habitantes (DE ALMEIDA, C. E. R.; DE SOUSA FILHO, J. L.; DOURADO, J. C.; GONTIJO, P. A. M. *et al.*, 2016). As melhorias na gestão e no cuidado intensivo dos pacientes durante a hospitalização foram capazes de reduzir a mortalidade, entretanto, o impacto do TCE após a alta hospitalar ainda é uma preocupação constante em virtude das dificuldades emocionais, cognitivas e físicas associadas (WHITNALL; MCMILLAN; MURRAY; TEASDALE, 2006).

O comprometimento cognitivo é uma consequência comum após TCE, especialmente em casos moderados a graves, ocorrendo em até 50% dos pacientes (KERSEL; MARSH; HAVILL; SLEIGH, 2001; SELASSIE; ZALOSHINJA; LANGLOIS; MILLER *et al.*, 2008; WHITENECK; GERHART; CUSICK, 2004). Os déficits cognitivos podem acontecer em vários domínios, como na velocidade de processamento de informações, atenção, memória, linguagem, funções executivas, no funcionamento intelectual e habilidades visuoespaciais (DIKMEN; CORRIGAN; LEVIN; MACHAMER *et al.*, 2009; RABINOWITZ; LEVIN, 2014; SCHRETLEN; SHAPIRO, 2003; WOOD, R. L. I.; RUTTERFORD, N. A., 2006). Tais alterações tendem a impactar a funcionalidade do paciente de maneira geral, reduzindo a sua autonomia, a participação na comunidade, em atividades de lazer e retorno ao trabalho (HELLAWELL; TAYLOR; PENTLAND, 1999; OLVER; PONSFORD; CURRAN, 1996; WILSON; HORTON; KUNZMANN; SAHAKIAN *et al.*, 2021). Estudos têm demonstrado como um melhor desempenho cognitivo está associado com a melhora no resultado funcional

de pacientes após TCE (FINNANGER; SKANDSEN; ANDERSSON; LYDERSEN *et al.*, 2013; RUET; BAYEN; JOURDAN; GHOUT *et al.*, 2019; SIGURDARDOTTIR; ANDELIC; ROE; SCHANKE, 2009). Portanto, o acompanhamento das funções cognitivas é uma chave importante para compreender o resultado funcional dos pacientes após o TCE.

A GOS é uma das escalas mais utilizadas em todo o mundo para a avaliação do resultado funcional após TCE (JENNETT; BOND, 1975; MCMILLAN; WILSON; PONSFORD; LEVIN *et al.*, 2016). Estudos clínicos consideram as categorias GOS 4 e 5 (pontuação GOSE de 4–8) como “recuperação favorável”, especialmente por descreverem a melhora do paciente no âmbito social e retorno ao trabalho (FABVEDANTAM; ROBERTSON; GOPINATH, 2018; KHAKI; HIETANEN; CORELL; HERGÈS *et al.*, 2021; WILKINS; BEERS; BORRASSO; BROOKS *et al.*, 2019). Embora a classificação de uma recuperação favorável pelas categorias da GOS (4 e 5) seja fundamentada pela literatura, informações sobre o desempenho cognitivo desses pacientes determinados por estudos prospectivos permanecem ainda desconhecidas. Sendo assim, o objetivo deste primeiro Capítulo foi investigar prospectivamente o desempenho cognitivo de pacientes com recuperação funcional favorável (GOS 4 e 5) após TCE grave.

3.1 OBJETIVOS

3.1.1 Objetivo geral

Investigar o desempenho cognitivo de pacientes com recuperação funcional favorável após TCE grave.

3.1.2 Objetivos específicos

- Comparar as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas durante a hospitalização dos pacientes que foram submetidos ou não à avaliação cognitiva (casos perdidos).
- Comparar as variáveis demográficas e o desempenho cognitivo entre os pacientes com recuperação funcional favorável e controles saudáveis.

- Investigar quais variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas durante a hospitalização estão associadas com o desempenho cognitivo dos pacientes com recuperação funcional favorável.

3.2 METODOLOGIA

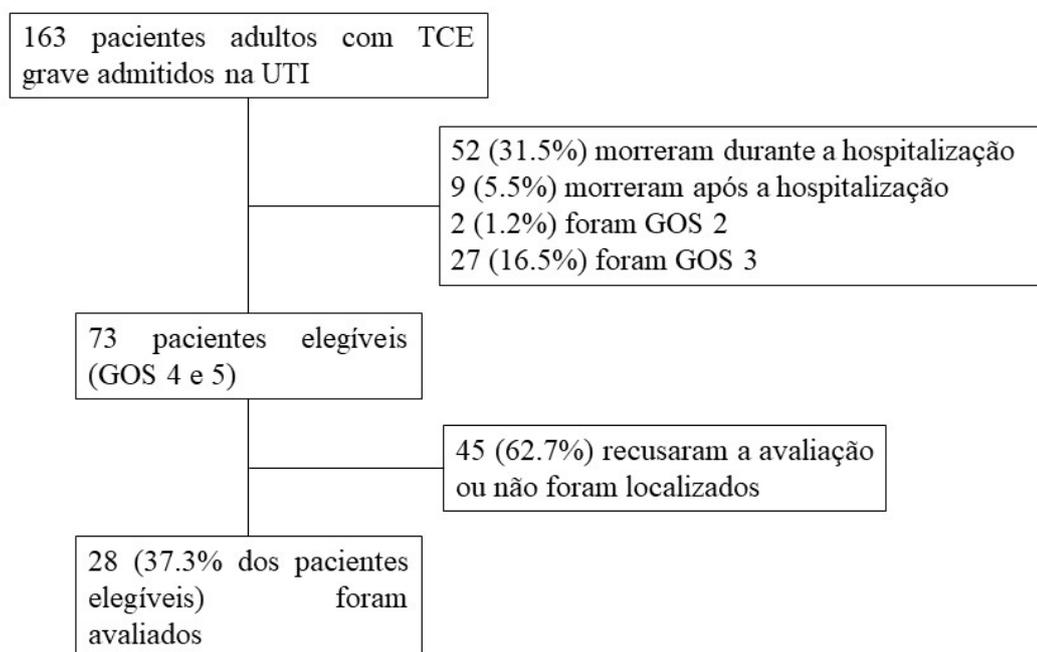
3.2.1 Participantes

Foram incluídos neste estudo um total de 163 pacientes adultos com TCE grave de dois hospitais de referência no tratamento de TCE da rede pública de Santa Catarina, sul do Brasil, entre abril de 2014 e janeiro de 2016. O Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), cidade de Florianópolis, e o Hospital Homero de Miranda Gomes (HHMG), cidade de São José, ambos pertencentes à região metropolitana da Grande Florianópolis. Os critérios de inclusão foram a pontuação na GCS ≤ 8 após ressuscitação neurocirúrgica aguda, sem sedação, ou deterioração a esse nível dentro de 48h da admissão hospitalar. O mesmo protocolo de pesquisa foi utilizado em estudos anteriores (AREAS; SCHWARZBOLD; DIAZ; RODRIGUES *et al.*, 2019; DE OLIVEIRA THAIS; CAVALLAZZI; FORMOLO; DE CASTRO *et al.*, 2014; MARTINS; LINHARES; SOUSA; SCHROEDER *et al.*, 2009).

Setenta e três pacientes tiveram recuperação favorável (GOS 4 ou 5) 1 ano após a internação por TCE grave e foram elegíveis para avaliação cognitiva (ver Figura 3). Tentativas de contato com os pacientes foram feitas por telefone. Quarenta e cinco (62.7%) dos 73 pacientes elegíveis recusaram realizar a avaliação ou não foram localizados. Vinte e oito pacientes restantes (37.3%) completaram a avaliação cognitiva. Os controles consistiram de 44 sujeitos saudáveis sem TCE prévio ou outras doenças neurológicas e psiquiátricas, pareados por sexo, idade, escolaridade e dominância manual. Todos os pacientes e controles avaliados eram caucasianos.

Este estudo foi realizado de acordo com as recomendações do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade (Registro da Plataforma Brasil 02832612.6.1001.0121). O consentimento informado para participar foi assinado pela família de cada paciente e pelos próprios controles.

Figura 3. Fluxograma de pacientes com TCE grave internados na unidade de terapia intensiva (UTI) e que realizaram avaliação cognitiva.



3.2.2 Variáveis clínicas e demográficas

As variáveis coletadas durante a hospitalização incluíram: sexo, idade, GOS na alta hospitalar, GCS, reatividade das pupilas, presença de trauma associado, tipo de trauma associado (tórax ou abdominal), tempo de internação na UTI, tempo de hospitalização, parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial média na UTI e frequência cardíaca), nível arterial de CO₂, níveis de hematócrito, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, glicose, sódio, potássio, ureia e creatinina. As tomografias computadorizadas (TC) cerebrais de admissão foram analisadas de acordo com a classificação de Marshall (MARSHALL; MARSHALL; KLAUBER; VAN BERKUM CLARK *et al.*, 1992) e a presença de HSA. A classificação de Marshall inclui: a) Lesão tipo I: TC normal; b) Lesão tipo II: lesões pequenas, mas cisternas visíveis e sem desvio da linha média; c) Lesão tipo III: edema difuso com cisternas não visíveis; d) Lesão tipo IV: edema unilateral com desvio da linha média superior a 5 mm; e) Lesão tipo V: lesão de massa evacuada; e f) Lesão tipo VI: lesão de massa não evacuada com volume maior que 25mm. As variáveis coletadas durante a avaliação cognitiva foram: sexo, dominância manual (antes do TCE), idade e escolaridade em anos.

3.2.3 Avaliação cognitiva

Em um período de 31 meses (erro-padrão médio ± 1.24) após a hospitalização, os pacientes incluídos no estudo foram avaliados cognitivamente por um neuropsicólogo da equipe, cego para todas as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas descritas anteriormente. Os escores brutos dos testes cognitivos e correções para a idade e escolaridade foram feitas incluindo essas variáveis no modelo de regressão (ver análise estatística). Um protocolo de testagem cognitiva foi utilizado para conhecer o perfil cognitivo geral dos pacientes pesquisados, incluindo os domínios de memória verbal e não-verbal, atenção, funções executivas, linguagem e habilidades visuais. A classificação dos testes cognitivos de acordo com os domínios cognitivos avaliados pode ser vista na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação dos testes cognitivos segundo os domínios cognitivos avaliados.

Domínio Cognitivo	Testes Cognitivos
Memória Verbal	Memória Lógica I Memória Lógica II RAVLT ^a Aprendizagem Total RAVLT Imediata RAVLT Tardia RAVLT Reconhecimento
Memória não-verbal	ROCF ^b Imediata ROCF Tardia
Atenção	Dígitos Ordem Direta Span Espacial Ordem Direta Teste de Trilhas – Parte A
Funções Executivas	Dígitos Ordem Indireta Span Espacial Ordem Indireta Sequência de Números e Letras Teste de Trilhas – Parte B Teste de Stroop – Parte C
Linguagem	Teste de Nomeação de Boston Fluência verbal semântica Fluência verbal ortográfica Vocabulário Informações Semelhanças

Habilidades Visuais

Cubos
Completar Figuras
Raciocínio Matricial
ROCF Cópia

RAVLT^a = Rey Auditory Verbal Learning Test;

^bROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure;

3.2.3.1 Descrição dos testes cognitivos

Fluência verbal semântica: É solicitado ao examinando que fale o maior número de palavras dentro de uma mesma categoria (como animais), durante um período de tempo limitado (um minuto).

Fluência verbal fonológica: O examinando deve emitir oralmente o maior número de palavras que começam com uma determinada letra do alfabeto (letras F-A-S), durante um período de tempo limitado (um minuto). (GOUROVITCH; KIRKBY; GOLDBERG; WEINBERGER *et al.*, 2000).

Teste de Nomeação de Boston: o examinador apresenta uma série de 60 figuras em preto e branco e o paciente deve nomear espontaneamente em vinte segundos. Se o sujeito produzir uma resposta incorreta ou nenhuma resposta, o examinador oferece uma dica semântica relacionada à figura em questão. Se o sujeito produzir uma resposta errada ou nenhuma resposta em vinte segundos, uma dica fonêmica é fornecida com a primeira sílaba da palavra correta correspondente à figura mostrada (MIOTTO; SATO; LUCIA; CAMARGO *et al.*, 2010).

Teste de Trilhas: é dividido em duas partes: a primeira etapa avalia a atenção concentrada e consiste em uma folha com 25 números, na qual o examinando deve ligar na ordem crescente (Parte A) e dentro do menor tempo possível; a segunda etapa avalia a flexibilidade cognitiva e consiste em ligar números e letras de forma alternada, na ordem crescente e ordem alfabética (Parte B), dentro do menor tempo possível (por exemplo, 1-A-2-B e assim por diante) (LEZAK, 2004).

Teste de Stroop: é composto de três cartões contendo seis linhas com quatro itens: o primeiro composto de tarjetas coloridas (verde, rosa, azul e marrom); o segundo constituído por palavras neutras escritas com as cores das tarjetas e o terceiro com os nomes das cores escritos em cores conflitantes com o da impressão. É solicitado que o examinando, a cada cartão

apresentado, verbalize as cores impressas de cada cartão o mais rápido possível (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): consiste em uma lista de 15 substantivos (lista A) que é lida em voz alta para o examinando, seguida por um teste de evocação espontânea. Este processo de leitura e evocação das palavras é feito por cinco vezes consecutivas (Aprendizagem Total). Depois da quinta tentativa, uma lista de interferência, também composta por 15 substantivos (lista B), é lida para o sujeito, seguida da evocação da mesma. Logo após, é pedido ao sujeito que recorde as palavras da lista A, sem que ela seja, nesse momento, reapresentada (Memória Imediata). Após um intervalo de 20 minutos, pede-se ao examinando que relembre as palavras da lista A (Memória Tardia) sem que a lista seja lida para ele. Após essa etapa, é lido para o sujeito uma lista contendo 15 palavras da lista A, 15 palavras da lista B e 20 distratores. A cada palavra lida, o sujeito deve indicar se ela pertence ou não à lista A (Memória de Reconhecimento) (LEZAK, 2004).

Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF): é um teste que avalia a capacidade de cópia e reprodução de memória de figuras geométricas complexas. É solicitado que o examinando copie uma figura da melhor forma possível. Logo após, retira-se a figura e pede-se para que ele reproduza a figura de memória, sem olhar a figura original (Memória Imediata). Após 30 minutos, é solicitado novamente a reprodução da figura de memória (Memória Tardia) (LEZAK, 2004; REY, 1959).

Escala de Memória de Wechsler – 3ª edição (do inglês, Wechsler Memory Scale III, WMS III): é uma das escalas mais utilizadas em protocolos nacionais e internacionais para a avaliação de memória. Para o presente estudo, foram utilizados os seguintes subtestes, descritos conforme o manual (WECHSLER, 1997):

- *Memória Lógica*: Este teste é composto de duas histórias a serem memorizadas, relatadas uma de cada vez ao examinando, seguida da sua evocação livre, sem pistas, imediatamente e após 30 minutos. O número de itens recordados permite a avaliação da recordação imediata (Memória Lógica I) e tardia (Memória Lógica II), respectivamente.
- *Span Espacial*: subteste que consiste em um tabuleiro com dez cubos distribuídos espacialmente. O examinador toca em sequências de blocos que devem ser repetidos na mesma ordem (ordem direta) e inversa (ordem indireta).

Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – 3a edição (do inglês, Wechsler Adult Intelligence Scale III, WAIS III): é considerada a principal escala para a avaliação clínica do funcionamento intelectual de adultos. Para o presente estudo, foram utilizados os seguintes subtestes, descritos conforme o manual (WECHSLER, 2004):

- *Vocabulário*: uma série de palavras apresentadas sob forma oral e visual que o examinando deve definir oralmente.
- *Semelhanças*: uma série de pares de palavras apresentadas oralmente. O examinando deve explicar a semelhança entre os objetos ou conceitos comuns que são representados pelas palavras.
- *Informações*: uma série de perguntas apresentadas oralmente que avaliam o conhecimento do examinando sobre eventos, objetos, lugares e pessoas comuns.
- *Dígitos*: uma série de sequências numéricas apresentadas oralmente que o examinando deve repetir na mesma ordem (ordem direta) e inversa (ordem indireta).
- *Sequência de Números e Letras*: uma série de números e letras misturados e apresentados oralmente. O examinando deve responder primeiro os números em ordem crescente, seguido das letras em ordem alfabética.
- *Completar Figuras*: um conjunto de figuras coloridas que representam objetos e ambientes comuns, sendo que em cada figura falta uma parte importante que o examinando deve indicar.
- *Cubos*: um conjunto de padrões geométricos bidimensionais impressos ou formados com cubos que o examinando deve reproduzir usando cubos de duas cores.
- *Raciocínio Matricial*: uma série de padrões incompletos colocados em uma matriz que o examinando deve completar.

3.2.4 Avaliação do resultado funcional

O resultado funcional foi determinado pelo uso do instrumento GOS, 1 ano após a hospitalização por TCE grave (JENNETT; BOND, 1975). A escala classifica o estado do paciente em uma das cinco categorias: 1 – óbito; 2 – estado vegetativo; 3 – incapacidade grave; 4 – incapacidade moderada; 5 – boa recuperação. Os pacientes nas categorias GOS 4 e GOS 5 foram considerados com recuperação favorável (FABVEDANTAM; ROBERTSON;

GOPINATH, 2018; KHAKI; HIETANEN; CORELL; HERGÈS *et al.*, 2021; WILKINS; BEERS; BORRASSO; BROOKS *et al.*, 2019). É assumido que o seguimento após 1 ano da alta hospitalar é o suficiente para conhecer o perfil de funcionalidade dos pacientes, sendo esperado que aqueles com recuperação funcional favorável (categorias 4 e 5) não tenham diminuído a pontuação da escala.

3.2.5 Análise estatística

Inicialmente, analisamos se os pacientes submetidos à avaliação cognitiva eram comparáveis aos pacientes não avaliados (casos perdidos) de acordo com as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas durante o período de hospitalização. As variáveis categóricas foram descritas em frequência e porcentagem (%) e foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm erro padrão médio (EP) e foram analisadas pelo teste T de Student. O desempenho cognitivo entre os pacientes com recuperação funcional favorável e os controles saudáveis foi comparado pelo teste T de Student.

Foram investigadas as variáveis preditivas dos testes cognitivos que mostraram diferença estatística significativa entre os controles e pacientes (“p” \leq 0.05). A análise univariada foi realizada por meio do teste T de amostras independentes ou ANOVA para variáveis categóricas e correlação de Pearson para variáveis contínuas, a fim de avaliar a associação entre as variáveis coletadas na hospitalização e o desempenho cognitivo dos pacientes com recuperação funcional favorável. Variáveis com $p \leq 0.15$ foram incluídas no modelo de regressão linear múltipla para identificar os preditores independentes para o desempenho de cada teste cognitivo. As variáveis categóricas foram incluídas no modelo como 0 ou 1 (para dicotômicas) e 0, 1 ou 2 para aquelas que apresentam três categorias. Os testes cognitivos foram considerados como variáveis dependentes e, o coeficiente B (B), o coeficiente R (R) e o quadrado R (R^2) do modelo final ofereceram a explicação mais plausível para a variabilidade do desempenho dos pacientes nos diferentes testes cognitivos. Um nível de “p” igual ou inferior a 0.05 foi considerado significativo. A análise foi feita pelo software SPSS 17.0 (Chicago, IL, EUA).

3.3 RESULTADOS

A maioria dos pacientes submetidos à avaliação cognitiva era do sexo masculino e a média de idade foi de 36 anos. Todas as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas durante a hospitalização foram semelhantes ($p \geq 0.19$) entre os pacientes avaliados e não avaliados, com exceção da GCS de admissão (ver Tabela 2). Os pacientes não avaliados apresentaram escores de GCS mais elevados do que os pacientes avaliados ($p = 0.003$).

Tabela 2. Comparação das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas na hospitalização dos pacientes que foram submetidos ou não à avaliação cognitiva após TCE grave.

Variáveis	Grupos		“p”
	Não-avaliados n = 45 (%)	Avaliados n = 28 (%)	
Sexo			
Feminino	5 (11.1)	6 (21.4)	0.23
Masculino	40 (88.9)	22 (78.6)	
GOS durante a alta hospitalar			
2	1 (2.2)	2 (7.1)	0.78
3	23 (51.1)	13 (46.4)	
4	18 (40.0)	11 (39.3)	
5	3 (6.7)	2 (7.1)	
Classificação de Marshall TC^a			
Lesão tipo I	8 (18.2)	2 (7.4)	0.50
Lesão tipo II	12 (27.3)	8 (29.6)	
Lesão tipo III	14 (31.8)	11 (40.7)	
Lesão tipo IV	2 (4.5)	3 (11.1)	
Lesão tipo V	8 (18.2)	3 (11.1)	
HSA^b			
Não	29 (65.9)	17 (63)	0.80
Sim	15 (34.1)	10 (37)	
Trauma associado			
Não	20 (44.4)	10 (37)	0.53
Sim	25 (55.6)	17 (63)	
Tipo de trauma associado			
Tórax			
Não	32 (71.1)	20 (75.0)	

Sim	13 (28.9)	8 (25.0)	0.85
Abdominal			
Não	42 (93.3)	26 (92.8)	
Sim	3 (6.7)	2 (7.1)	0.90
GCS			
7 – 8	28 (62,2)	9 (33,3)	
5 – 6	1 (2,2)	7 (25,9)	
3 – 4	16 (35,6)	11 (40,7)	0.003*
Pupilas^c			
Isocóricas	39 (86.7)	24 (85.7)	
Anisocóricas	6 (13.3)	04 (14.3)	0.87
	Média (EP)		
Idade, anos	37.3 (2.4)	36.1 (3.1)	0.75
Duração da UTL, dias	12.5 (1.2)	14.0 (1.3)	0.43
Duração da hospitalização, dias	24.8 (2.4)	29.5 (2.7)	0.19
Parâmetros hemodinâmicos			
Frequência cardíaca	86.1 (2.9)	82.5 (4.1)	0.47
Pressão arterial media (mmHg)	87.2 (3.1)	92.3 (3.5)	0.49
Parâmetros laboratoriais			
Hematócrito (%)	31.7 (0.9)	32.1 (1.1)	0.77
Hemoglobina (g/100ml)	11.0 (0.2)	11.1 (0.4)	0.86
Leucócitos (mm ³)	13431.2 (773.2)	14381.8 (1327.3)	0.51
Plaquetas (mil/mm ³)	179300 (11454.8)	182409 (12615.8)	0.86
Pressão arterial de CO2 (mmHg)	34.0 (1.1)	34.6 (1.7)	0.76
Glicose (mg/dL)	141.9 (8.0)	128.3 (8.7)	0.30
Sódio (mEq/L)	138.8 (0.7)	139.4 (1.2)	0.64
Potássio (mEq/L)	3.9 (0.0)	4.0 (0.1)	0.50
Ureia (mg/dL)	28.0 (2.0)	32.2 (2.8)	0.23
Creatinina (mg/dL)	0.9 (0.0)	0.9 (0.1)	0.84

^a Marshal TC não foi classificada em dois pacientes (um por grupo);

^b HSA: hemorragia subaracnóidea não foi avaliada em dois pacientes (um por grupo);

^c Reatividade pupilar não foi avaliada em um paciente com trauma ocular.

*Significância estatística de $p \leq 0,05$.

Não houve diferenças significativas ($p \geq 0.17$) entre os pacientes com recuperação funcional favorável e os controles saudáveis em relação ao sexo, dominância manual, idade e escolaridade (ver tabela 3). Os pacientes apresentaram um desempenho significativamente inferior em quase todos os testes de memória verbal (Memória Lógica I e II, RAVLT Aprendizagem Total, Imediata e Tardia) e em quase todos os testes de linguagem (Teste de Nomeação de Boston, Fluência Semântica, Fluência Ortográfica e Informações). Ainda, houve

uma tendência ($p = 0.06$) para um desempenho inferior no subteste Dígitos Ordem Indireta (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação das variáveis demográficas e desempenho cognitivo entre pacientes com recuperação funcional favorável após TCE grave e controles saudáveis.

Variáveis	Grupos		Valor “p”
	Controles n = 44 (%)	Pacientes N = 28 (%)	
Sexo			
Feminino	13 (29.5)	6 (21.4)	0.44
Masculino	31 (70.5)	22 (78.6)	
Dominância manual			
Direita	36 (81.8)	24 (88.9)	0.21
Não-Direita	8 (18.2)	3 (11.1)	
Idade em anos, Média (\pm EP)	43.7 (1.9)	38.9 (3.1)	0.17
Educação em anos, Média (\pm EP)	9.6 (0.4)	8.9 (0.58)	0.38
Memória Verbal, Média (\pm EP)			
Memória Lógica I	31.6 (1.4)	24.3 (2.2)	0.005*
Memória Lógica II	18.6 (1.1)	11.6 (1.8)	0.001*
RAVLT Aprendizagem Total ^a	38.3 (1.4)	27 (2.2)	< 0.001*
RAVLT Imediata	7.6 (0.4)	4.5 (0.6)	< 0.001*
RAVLT Tardia	7.3 (0.5)	4.5 (0.6)	0.001*
RAVLT Reconhecimento	10.1 (0.5)	8.5 (0.7)	0.08
Memória Não-verbal, Média (\pm EP)			
ROCF Imediata ^b	15.1 (0.9)	15.2 (1.4)	0.94
ROCF Tardia	14.6 (0.9)	15.3 (1.5)	0.65
Atenção, Média (\pm EP)			
Dígitos Ordem Direta	8.6 (0.4)	7.4 (0.4)	0.09
Span Espacial Ordem Direta	8.0 (1.6)	7.3 (0.4)	0.61
Teste de Trilhas – Part A	95.7 (49.2)	73.2 (17.8)	0.73
Funções Executivas, Média (\pm EP)			
Dígitos Ordem Indireta	5.3 (0.3)	4.3 (0.4)	0.06
Sequência de Números e Letras	6.5 (0.9)	6.3 (0.8)	0.95
Span Espacial Ordem Indireta	5.5 (2.3)	5.4 (0.5)	0.98
Teste de Trilhas – Part B	120 (8.8)	121.1 (9.1)	0.94
Teste de Stroop – Parte C	32.1 (1.8)	31.3 (2.4)	0.82
Linguagem, Média (\pm EP)			
Teste de Nomeação de Boston	49.3 (1.4)	41.5 (3.0)	0.01*
Fluência Semântica	15.3 (0.5)	11 (0.9)	< 0.001*
Fluência Ortográfica	29.7 (1.5)	21.8 (1.9)	0.003*
Informações	10.4 (0.8)	7.7 (0.9)	0.04*

Vocabulário	26.6 (1.7)	21.4 (2.2)	0.07
Semelhanças	15.3 (1.2)	12.9 (1.6)	0.24
Habilidades visuais, Média (± EP)			
Cubos	28.2 (1.8)	24.7 (2.8)	0.27
Completar Figuras	13.4 (1.0)	12.2 (1.2)	0.46
Raciocínio Matricial	11.3 (1.0)	9.1 (1.1)	0.16
ROCF Cópia	27.8 (0.8)	26.1 (2.0)	0.38

^a RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test;

^b ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure;

*Significância estatística de $p \leq 0,05$.

A análise univariada mostrou a associação entre as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas durante a hospitalização e cada teste cognitivo significativo (Tabela 4 e 5). Todos os testes estiveram positivamente associados com a educação. Todos os testes de memória verbal, além de dois testes de linguagem (Teste de Nomeação de Boston e Fluência Semântica) mostraram associação negativa com a idade. Dois testes de memória (RAVLT Total e RAVTL Tardia) e três testes de linguagem (Teste de Nomeação de Boston, Fluência Ortográfica e Fluência Semântica) demonstraram estar negativamente associados com a duração da hospitalização. A variável “sexo” esteve associada apenas com os testes RAVLT Total e Fluência Ortográfica. O “tipo de trauma” esteve associado apenas com dois testes de memória (RAVLT Imediata e RALVT Tardia). Os testes de memória Memória Lógica II, RAVLT Imediata e RALVT Tardia mostraram associação com a variável “classificação de Marshall”. Por último, o teste RAVLT Tardia mostrou associação com a GOS coletada na alta hospitalar.

Tabela 4. Análise univariada da associação entre o desempenho cognitivo em testes de memória verbal e variáveis demográficas, clínicas e neurorradiológicas de pacientes com recuperação favorável após TCE grave.

Variável	Memória Lógica I	Memória Lógica II	RAVLT Total^b	RAVLT Imediata	RAVLT Tardia
Sexo	-0.66 (0.51)	0.02 (0.98)	1.46 (0.15)*	0.67 (0.50)	1.05 (0.30)
Feminino	21.5 ± 7.28	11.66 ± 8.52	32.83 ± 11.75	5.33 ± 4.88	5.66 ± 3.98
Masculino	25.09 ± 12.56	11.57 ± 9.92	25.25 ± 10.97	4.25 ± 2.95	4.15 ± 2.81
GOS durante a alta hospitalar	1.13 (0.45)	0.93 (0.57)	0.73 (0.71)	1.09 (0.43)	2.21 (0.08)*
4	22.64 ± 11.85	11.57 ± 10.32	22.92 ± 12.26	4.00 ± 3.59	3.64 ± 3.29
5	26.07 ± 11.46	11.61 ± 8.89	31.75 ± 8.45	5.08 ± 3.23	5.50 ± 3.10
Classificação de Marshall TC	0.94 (0.35)	1.51 (0.14)*	1.14 (0.26)	1.68 (0.10)*	2.22 (0.03)*
Marshal I / II	27.77 ± 9.56	15.77 ± 8.24	30.77 ± 8.98	6.11 ± 2.80	6.33 ± 2.12
Marshal > III	23.29 ± 12.30	10.05 ± 9.54	25.31 ± 12.58	3.81 ± 3.50	3.68 ± 3.17
HSA^a	0.47 (0.63)	0.01 (0.98)	0.33 (0.73)	0.45 (0.65)	0.63 (0.53)
Não	24.05 ± 12.62	12.05 ± 10.20	26.68 ± 12.67	4.87 ± 3.32	4.93 ± 3.12
Sim	26.33 ± 9.30	12.00 ± 8.13	28.33 ± 9.81	4.22 ± 3.70	4.11 ± 3.10
Trauma associado	1.04 (0.30)	1.15 (0.26)	0.30 (0.76)	0.33 (0.74)	0.36 (0.71)
Não	27.8 ± 11.83	14.7 ± 9.47	26.33 ± 11.05	4.33 ± 2.91	4.33 ± 2.91
Sim	23.0 ± 11.15	10.37 ± 9.21	27.81 ± 12.12	4.81 ± 3.72	4.81 ± 3.25
Tipo de trauma associado					
Tórax	0.40 (0.69)	0.12 (0.89)	0.57 (0.57)	1.90 (0.06)*	1.95 (0.06)*
Não	25.35 ± 12.77	11.90 ± 9.93	26.52 ± 11.89	3.94 ± 3.27	4.00 ± 3.01
Sim	23.16 ± 5.49	12.50 ± 7.99	29.66 ± 10.96	6.83 ± 3.06	6.66 ± 2.50
Abdominal	0.35 (0.72)	0.31 (0.75)	0.98 (0.33)	0.80 (0.43)	1.39 (0.17)
Não	25.08 ± 11.89	12.20 ± 9.73	26.60 ± 11.32	4.47 ± 3.34	4.39 ± 3.05

Sim	22.00 ± 1.41	10.00 ± 2.82	35.00 ± 15.55	6.50 ± 4.94	7.50 ± 2.12
GCS	0.17 (0.96)	0.66 (0.65)	0.69 (0.63)	0.82 (0.54)	0.84 (0.53)
3	24.37 ± 12.85	14.62 ± 11.13	24.25 ± 10.03	3.25 ± 3.45	3.62 ± 3.15
4	20.66 ± 21.77	7.33 ± 12.70	20.00 ± 16.37	3.66 ± 4.04	3.00 ± 3.60
5	30.00 ± 00.00	14.00 ± 00.00	31.00 ± 00.00	8.00 ± 00.00	7.00 ± 00.00
6	27.79 ± 8.10	15.20 ± 7.19	30.00 ± 10.03	6.00 ± 2.44	6.50 ± 2.64
7	23.00 ± 4.35	5.33 ± 6.11	35.66 ± 11.67	6.66 ± 3.51	6.00 ± 3.00
8	26.16 ± 12.08	11.33 ± 9.07	28.33 ± 13.30	4.5 ± 3.72	4.50 ± 3.20
Pupilas	0.66 (0.51)	0.65 (0.51)	1.23 (0.23)	1.07 (0.29)	0.98 (0.33)
Isocórica	25.39 ± 11.07	12.47 ± 8.80	28.31 ± 11.42	4.90 ± 3.46	4.86 ± 3.09
Anisocórica	20.66 ± 16.01	8.66 ± 15.01	19.66 ± 11.37	2.66 ± 2.51	3.00 ± 3.00
Educação, anos	0.47 (0.01)*	0.32 (0.10)*	0.34 (0.08)*	0.35 (0.07)*	0.42 (0.03)*
Idade, anos	-0.46 (0.01)*	-0.28 (0.14)*	-0.37 (0.05)*	-0.44 (0.02)*	-0.39 (0.04)*
Duração da UTL, dias	0.004 (0.98)	0.02 (0.90)	-0.16 (0.43)	-0.04 (0.82)	-0.04 (0.83)
Duração da hospitalização, dias	-0.21 (0.29)	-0.19 (0.33)	-0.54 (0.004)*	-0.26 (0.19)	-0.37 (0.06)*

^a HSA = hemorragia subaracnóide

^b RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test

* Significância estatística de $p \leq 0,05$.

Tabela 5. Análise univariada da associação entre o desempenho cognitivo em testes de linguagem e variáveis demográficas, clínicas e neurorradiológicas de pacientes com recuperação favorável após TCE grave.

Variável	Teste de Nomeação de Boston	Fluência semântica	Fluência ortográfica	Informações
Sexo	0.83 (0.41)	0.25 (0.80)	1.55 (0.13)*	1.25 (0.22)
Feminino	46.5 ± 5.89	13.83 ± 4.26	22.83 ± 8.44	5.5 ± 1.04
Masculino	40.22 ± 18.05	10.31 ± 5.06	21.6 ± 10.82	8.38 ± 5.52
GOS durante a alta hospitalar	0.71 (0.74)	0.74 (0.71)	1.69 (0.17)	0.75 (0.67)
4	38.2 ± 18.92	9.60 ± 5.70	17.5 ± 8.16	7.35 ± 4.82
5	45.46 ± 12.19	12.76 ± 3.67	27.0 ± 10.18	8.15 ± 5.38
Classificação de Marshall TC	0.33 (0.74)	1.03 (0.32)	0.39 (0.69)	1.34 (0.19)
Marshal I / II	43.90 ± 17.11	25.25 ± 11.56	11.80 ± 5.11	9.66 ± 6.08
Marshal > III	41.76 ± 15.34	20.88 ± 9.51	11.00 ± 5.06	6.88 ± 4.37
HSA^a	0.71 (0.48)	0.34 (0.73)	0.95 (0.35)	0.93 (0.35)
Não	44.23 ± 15.24	12.00 ± 5.56	22.81 ± 11.64	8.52 ± 5.86
Sim	39.7 ± 16.95	10.10 ± 3.81	21.33 ± 7.44	6.55 ± 3.04
Trauma associado	0.87 (0.39)	0.68 (0.50)	0.79 (0.43)	0.82 (0.41)
Não	39.1 ± 17.44	12.30 ± 4.83	24.00 ± 10.63	8.90 ± 6.80
Sim	44.58 ± 14.80	10.70 ± 5.14	21.13 ± 2.60	7.18 ± 3.76
Tipo de trauma associado				
Tórax	0.08 (0.93)	0.19 (0.84)	0.09 (0.92)	0.17 (0.86)
Não	42.40 ± 14.47	11.35 ± 4.84	22.05 ± 10.62	7.75 ± 5.31
Sim	43.00 ± 20.22	11.14 ± 5.81	23.00 ± 9.50	8.16 ± 4.70
Abdominal	0.22 (0.82)	0.82 (0.41)	0.64 (0.52)	0.18 (0.85)
Não	42.36 ± 16.10	11.12 ± 5.14	21.78 ± 9.83	7.79 ± 5.13

Sim	45.00 ± 14.14	13.50 ± 2.12	28.00 ± 16.97	8.50 ± 6.36
GCS	0.78 (0.57)	0.39 (0.84)	1.12 (0.38)	1.57 (0.21)
3	45.12 ± 12.94	11.37 ± 4.98	22.71 ± 11.52	10.75 ± 6.27
4	46.00 ± 9.16	9.00 ± 6.55	15.00 ± 13.11	5.00 ± 1.00
5	26.50 ± 37.47	6.00 ± 7.07	21.00 ± 00.00	4.00 ± 00.00
6	49.79 ± 8.04	14.40 ± 4.50	26.00 ± 12.94	10.00 ± 6.48
7	38.66 ± 11.93	13.33 ± 2.08	22.33 ± 8.50	5.00 ± 1.73
8	38.66 ± 20.70	10.5 ± 4.76	22.50 ± 7.76	5.66 ± 1.63
Pupilas	0.95 (0.34)	0.22 (0.82)	0.13 (0.89)	0.65 (0.52)
Isocórica	43.58 ± 15.38	11.25 ± 4.75	22.45 ± 9.96	7.60 ± 4.48
Anisocórica	34.33 ± 19.55	11.66 ± 8.02	21.00 ± 14.10	9.66 ± 9.81
Educação, anos	0.54 (0.002)*	0.47 (0.01)*	0.42 (0.03)*	0.40 (0.03)*
Idade, anos	-0.45 (0.01)*	-0.39 (0.03)*	-0.17 (0.38)	-0.16 (0.40)
Duração da UTL, dias	-0.04 (0.80)	-0.11 (0.56)	-0.02 (0.91)	-0.06 (0.76)
Duração da hospitalização, dias	-0.41 (0.03)*	-0.55 (0.002)*	-0.36 (0.07)*	-0.24 (0.23)

^a HSA = hemorragia subaracnóide.

* Significância estatística de $p \leq 0,05$.

Os modelos finais de regressão linear múltipla que melhor explicaram a variação da pontuação de cada teste cognitivo estão apresentadas na Tabela 6. A educação permaneceu como um preditor independente e positivo em 6 dos 8 testes cognitivos que permaneceram no modelo. As variáveis negativamente associadas ao desempenho nos testes cognitivos foram: duração da hospitalização (2 testes cognitivos) e idade (1 teste cognitivo). O coeficiente “r²” para os modelos de regressão linear que explicam a variação dos escores dos testes cognitivos foi de 0.16 a 0.18 para quatro testes cognitivos, 0.20 a 0.26 para dois testes e acima de 0.30 para dois testes cognitivos.

Tabela 6. Regressão logística múltipla linear das variáveis predictoras independentes para o desempenho do teste cognitivo em pacientes com recuperação favorável após TCE grave.

Variáveis	r ²	r ² ajustado	Coefficiente B (IC 95%)	“p”
Memória Lógica I	0.22	0.19		0.01
Educação, anos			1.85 (0.45 a 3.24)	0.01
Constante			7.37 (-6.05 a 20.79)	0.26
RAVLT Total^a	0.30	0.13		0.005
Duração da hospitalização, dias			-0.49 (-0.81 a -0.16)	0.005
Constante			41.08 (31.1 a 51.06)	<0.001
RAVLT Imediata^a	0.18	0.14		0.03
Idade, anos			-0.09 (-0.17 a -0.01)	0.03
Constante			7.79 (4.41 a 11.16)	<0.001
RAVLT Tardia^a	0.18	0.14		0.03
Educação, anos			0.42 (0.04 a 0.81)	0.03
Constante			0.47 (-3.15 a 4.34)	0.80
Teste de Nomeação de Boston	0.26	0.23		0.006
Educação, anos			2.63 (0.81 a 4.45)	0.006
Constante			18.55 (1.07 a 36.03)	0.03
Fluência Semântica	0.40	0.35		0.003
Educação, anos			0.53 (-0.01 a 1.08)	0.05
Duração da hospitalização			-0.16 (-0.28 a -0.05)	0.007
Constante			11.43 (4.53 a 18.33)	0.002
Fluência Ortográfica	0.18	0.14		0.03
Educação, anos			1.41 (0.14 a 2.68)	0.03
Constante			8.98 (-3.23 a 21.19)	0.01
Informações	0.16	0.13		0.03
Educação, anos			0.68 (0.05 a 1.31)	0.03
Constante			1.50 (-4.55 a 7.56)	0.05

^aRAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test

3.4 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo prospectivo que investigou o desempenho cognitivo de pacientes com recuperação funcional favorável (GOS 4 e 5) após TCE grave, controlando variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas que foram coletadas na hospitalização, com descrição detalhada dos casos perdidos. Em comparação aos controles saudáveis, os pacientes com recuperação favorável apresentaram um desempenho significativamente inferior em 9 dos 26 testes cognitivos aplicados, especificadamente nos domínios de memória verbal e linguagem. O maior tempo de hospitalização, maior idade e menor escolaridade foram os preditores mais importantes da piora do desempenho cognitivo nestes pacientes. O poder preditivo limitado das variáveis de hospitalização para o prognóstico cognitivo é concordante com o estudo prévio do nosso grupo de pesquisa (DE OLIVEIRA THAIS; CAVALLAZZI; FORMOLO; DE CASTRO *et al.*, 2014).

Estudos evidenciaram que pacientes após TCE considerados com boa recuperação segundo a GOSE exibem algum nível de comprometimento cognitivo, semelhante ao encontrado em nossos pacientes com recuperação funcional favorável segundo a GOS (NELSON; RANSON; FERGUSON; GIACINO *et al.*, 2017; PONSFORD; DRAPER; SCHÖNBERGER, 2008; WILSON; HORTON; KUNZMANN; SAHAKIAN *et al.*, 2021). Além do mais, no estudo de Tate *et al.* (1989), os pacientes com TCE grave com "boa recuperação" na GOS continuaram a relatar consequências psicossociais, incluindo independência comprometida, isolamento social ou dificuldades no trabalho (TATE; LULHAM; BROE; STRETTLES *et al.*, 1989). Embora a GOS tenha vários pontos fortes, a escala pode ser insuficientemente sensível para avaliar todas as múltiplas sequelas do TCE, sendo necessário cautela para não considerar um desfecho favorável como sinônimo de recuperação completa da vida pré-mórbida. Uma avaliação cognitiva abrangente pode complementar os escores da GOS e fornecer uma maior compreensão do resultado funcional do paciente.

A escolaridade é amplamente conhecida como um indicador de reserva cerebral, aumentando a plasticidade e os mecanismos neuroprotetores que podem atenuar o impacto negativo de uma lesão cerebral no funcionamento cognitivo (STAFF; MURRAY; DEARY; WHALLEY, 2004). Semelhante aos nossos resultados, outros estudos evidenciaram que pacientes com menor educação apresentaram pior desempenho cognitivo após TCE (DE OLIVEIRA THAIS; CAVALLAZZI; FORMOLO; DE CASTRO *et al.*, 2014; STEWARD;

KENNEDY; NOVACK; CROWE *et al.*, 2018; SUMOWSKI; CHIARAVALLOTI; KRCH; PAXTON *et al.*, 2013). Como a população brasileira apresenta a menor escolaridade em comparação com outros países da América Latina, o grau de educação torna-se um dos determinantes sociais para a saúde em nosso país, o que pode impactar no tratamento e recuperação dos pacientes (ANDRADE; MEHTA, 2018; FERNANDES, 2004).

A idade foi negativamente associada ao desempenho cognitivo, assim como já demonstrado por outros estudos de TCE (DE OLIVEIRA THAIS; CAVALLAZZI; FORMOLO; DE CASTRO *et al.*, 2014; FRASER; DOWNING; BIERNACKI; MCKENZIE *et al.*, 2019; MARQUEZ DE LA PLATA; HART; HAMMOND; FROL *et al.*, 2008). O avanço da idade é considerado um fator de risco para um desfecho negativo após TCE, visto as alterações estruturais e funcionais que ocorrem no cérebro durante o envelhecimento, como o encolhimento cortical, a diminuição das sinapses dendríticas ou a perda da plasticidade sináptica (HUME; WRIGHT; KINSELLA, 2021; PETERS, 2006). No TCE, sabe-se que pacientes mais velhos também tendem a apresentar um perfil diferente dos pacientes mais jovens, especialmente com diferença nas taxas de incidência, na etiologia da lesão, fisiopatologia, tempo de internação hospitalar e mortalidade (FLANAGAN; HIBBARD; GORDON, 2005). Além da idade mais avançada, o maior tempo de hospitalização também esteve relacionado com a piora no desempenho cognitivo dos pacientes após TCE, especialmente por sugerir uma maior gravidade do paciente e necessidade de cuidados hospitalares.

A perda de casos durante o seguimento é um problema conhecido em estudos prospectivos de TCE (SIGURDARDOTTIR; ANDELIC; ROE; SCHANKE, 2009). Minimizamos esse problema controlando diversas variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas entre os pacientes que realizaram ou não a avaliação cognitiva. Entretanto, os pacientes avaliados não foram representativos da amostra total, uma vez que a maioria obteve escores GCS de admissão hospitalar mais baixos (mais graves) em comparação com os não avaliados. Tal resultado pode sugerir que os pacientes avaliados tiveram maior interesse em participar da avaliação de seguimento por estarem piores e, conseqüentemente, precisarem de algum suporte ou ajuda especializada. No entanto, a GCS não foi associada ao desempenho cognitivo dos pacientes que completaram a avaliação cognitiva.

O acompanhamento prospectivo com tamanho amostral maior e com baixa taxa de perda pode ser uma estratégia importante para melhorar o poder estatístico de novos estudos nessa área. É fundamental também reconhecer que outras variáveis durante e após a hospitalização não foram controladas e que poderiam contribuir para o prognóstico cognitivo, como por exemplo, o perfil genético de cada paciente, a realização ou não de reabilitação (e o tipo de abordagem utilizada), seguimento clínico e psicológico, adaptações na moradia para as limitações, recebimento de auxílio doença, entre outros. Identificar as variáveis que estejam independentemente associadas ao resultado cognitivo continua sendo um desafio para futuros trabalhos de pesquisa com pacientes após TCE grave.

4.0 CAPÍTULO II: ASSOCIAÇÃO ENTRE O DESEMPENHO COGNITIVO E SINTOMAS DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM PACIENTES APÓS TCE GRAVE

O TCE representa a maior causa mundial de morte e incapacidade entre todas as lesões traumáticas (DEWAN; RATTANI; GUPTA; BATICULON *et al.*, 2018; RUBIANO; CARNEY; CHESNUT; PUYANA, 2015). Os transtornos psiquiátricos após TCE são reconhecidos como um dos principais componentes da incapacidade (DIAZ; SCHWARZBOLD; THAIS; HOHL *et al.*, 2012; ROGERS; READ, 2007). Dados epidemiológicos da prevalência dos transtornos psiquiátricos após TCE variam consideravelmente, com taxas entre 18,3% a 83,3% durante os primeiros meses e anos após a lesão traumática (DEB; LYONS; KOUTZOUKIS; ALI *et al.*, 1999; VAN REEKUM; BOLAGO; FINLAYSON; GARNER *et al.*, 1996). Também, sabe-se que a presença das alterações psiquiátricas após TCE é geralmente maior do que na população em geral (PONSFORD; ALWAY; GOULD, 2018; SCHWARZBOLD; DIAZ; MARTINS; RUFINO *et al.*, 2008).

A ansiedade e depressão são os transtornos psiquiátricos mais comuns após TCE, apresentando-se frequentemente como comorbidades (MALLYA; SUTHERLAND; PONGRACIC; MAINLAND *et al.*, 2014; OSBORN; MATHIAS; FAIRWEATHER-SCHMIDT, 2014). Os pacientes com depressão após TCE são cerca de oito vezes mais propensos a desenvolverem um transtorno de ansiedade comórbida em comparação com aqueles com TCE, mas sem depressão (BOMBARDIER; FANN; TEMKIN; ESSELMAN *et al.*, 2010; RAPOPORT, 2012). No primeiro ano após a lesão, a taxa de prevalência de transtornos de ansiedade é de cerca de 44,1% e 29,4% para o transtorno depressivo maior (GOULD; PONSFORD; JOHNSTON; SCHÖNBERGER, 2011). Tais transtornos psiquiátricos, especialmente em comorbidade, possuem um grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes após TCE, muitas vezes associados com comprometimentos cognitivos e psicossociais significativos (DIAZ; SCHWARZBOLD; THAIS; HOHL *et al.*, 2012; GOULD; PONSFORD; JOHNSTON; SCHÖNBERGER, 2011; RAPOPORT, 2012).

Lesões nas regiões frontolímbicas do cérebro após TCE desempenham um papel predominante nas alterações de memória e funcionamento executivo que são comumente observadas nos pacientes (BIGLER, 2013; BIGLER, 2001; RAPOPORT; MCCULLAGH; SHAMMI; FEINSTEIN, 2005). Da mesma forma, estudos de neuroimagem da depressão e

ansiedade primária evidenciaram anormalidades funcionais nas regiões límbicas frontais e subcorticais (CASTANHEIRA; SILVA; CHENIAUX; TELLES-CORREIA, 2019; ENGEL; BANDELOW; GRUBER; WEDEKIND, 2009; MAYBERG, 2003). Com um substrato neurobiológico semelhante, os déficits cognitivos após TCE estão associados ao desenvolvimento de depressão e ansiedade (PROLI; HAN; GAO; TONG *et al.*, 2021; RAPOPORT; MCCULLAGH; SHAMMI; FEINSTEIN, 2005; SPITZ; SCHÖNBERGER; PONSFORD, 2013).

Estudos prospectivos têm investigado a associação entre o desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em pacientes após TCE grave (GOULD; PONSFORD; SPITZ, 2014; HIMANEN; PORTIN; TENOVUO; TAIMINEN *et al.*, 2009; JORGE; ROBINSON; MOSER; TATENO *et al.*, 2004; LI; HAN; GAO; TONG *et al.*, 2021; SATZ; FORNEY; ZAUCHA; ASARNOW *et al.*, 1998; SPITZ; SCHÖNBERGER; PONSFORD, 2013). No entanto, embora tenham sido incluídos, nenhum dos estudos investigou essa relação exclusivamente em pacientes graves, além de todos terem sido realizados em países desenvolvidos, o que modifica o perfil sociocultural e educacional dos pacientes. Ainda, nenhum dos estudos descreveu detalhadamente os casos perdidos (*missing cases*) e metade deles apenas investigou funções cognitivas específicas, sem realizar uma avaliação mais abrangente.

O objetivo deste segundo Capítulo foi investigar a associação entre o desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em pacientes após TCE grave, com descrição detalhada dos casos perdidos e aplicação de uma bateria cognitiva extensa. É levantada a hipótese de que os pacientes com sintomas depressivos e ansiosos possam apresentar um desempenho cognitivo pior.

4.1 OBJETIVOS

4.1.1 Objetivo geral

Investigar a associação entre o desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em pacientes após TCE grave.

4.1.2 Objetivos específicos

- Comparar as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas durante a hospitalização dos pacientes que foram submetidos ou não à avaliação cognitiva (casos perdidos).
- Comparar as variáveis demográficas e o desempenho cognitivo entre os pacientes e controles saudáveis.
- Investigar quais variáveis demográficas, clínicas, neurorradiológicas e psiquiátricas durante ou após a hospitalização estão associadas com o desempenho cognitivo dos pacientes.

4.2 METODOLOGIA

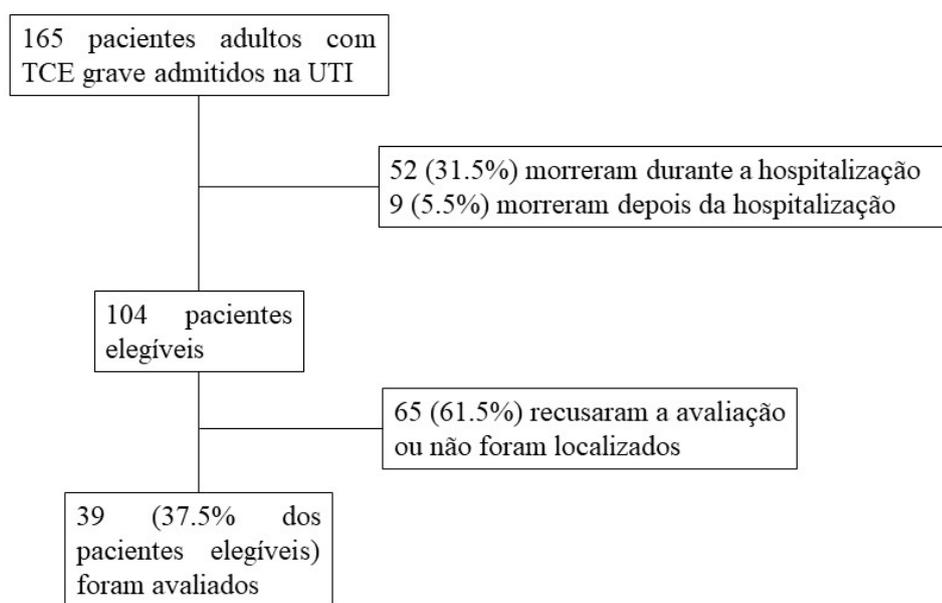
4.2.1 Participantes

Foram incluídos neste estudo um total de 165 pacientes adultos com TCE grave de dois hospitais de referência no tratamento de TCE da rede pública de Santa Catarina, sul do Brasil, entre abril de 2014 e janeiro de 2016. O Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), cidade de Florianópolis, e o Hospital Homero de Miranda Gomes (HHMG), cidade de São José, ambos pertencentes à região metropolitana da Grande Florianópolis. Os critérios de inclusão foram a pontuação na GCS ≤ 8 após ressuscitação neurocirúrgica aguda, sem sedação, ou deterioração a esse nível dentro de 48h da admissão hospitalar. O mesmo protocolo de pesquisa foi utilizado em estudos anteriores (AREAS; SCHWARZBOLD; DIAZ; RODRIGUES *et al.*, 2019; DE OLIVEIRA THAIS; CAVALLAZZI; FORMOLO; DE CASTRO *et al.*, 2014; MARTINS; LINHARES; SOUSA; SCHROEDER *et al.*, 2009).

Cento e quatro pacientes foram elegíveis para a avaliação cognitiva (ver Figura 4). Tentativas de contato com os pacientes foram feitas por telefone. Sessenta e cinco (61.5%) dos 104 pacientes recusaram realizar a avaliação ou não foram localizados. Trinta e nove pacientes restantes (37.5%) completaram a avaliação cognitiva. Os controles consistiram de 39 sujeitos saudáveis sem TCE prévio ou outras doenças neurológicas e psiquiátricas, pareados por sexo, idade, escolaridade e dominância manual. Todos os pacientes e controles avaliados eram caucasianos.

Este estudo foi realizado de acordo com as recomendações do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade (Registro da Plataforma Brasil 02832612.6.1001.0121). O consentimento informado para participar foi assinado pela família de cada paciente e pelos próprios controles.

Figura 4. Fluxograma de pacientes com TCE grave internados na UTI e que realizaram avaliação cognitiva.



4.2.2 Variáveis clínicas e demográficas

As variáveis coletadas durante a hospitalização incluíram: sexo, idade, GOS na alta hospitalar, GCS, reatividade das pupilas, presença de trauma associado, tipo de trauma associado (tórax ou abdominal), tempo de internação na UTI, tempo de hospitalização, parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica), nível arterial de CO₂, níveis de hematócrito, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, glicose, sódio, potássio, ureia e creatinina. As tomografias computadorizadas (TC) cerebrais de admissão foram analisadas de acordo com a classificação de Marshall (MARSHALL; MARSHALL; KLAUBER; VAN BERKUM CLARK *et al.*, 1992) e a presença de HSA. A classificação de Marshall inclui: a) Lesão tipo I: TC normal; b) Lesão tipo II: lesões pequenas, mas cisternas visíveis e sem desvio da linha média; c) Lesão tipo III: edema difuso com cisternas não visíveis;

d) Lesão tipo IV: edema unilateral com desvio da linha média superior a 5 mm; e) Lesão tipo V: lesão de massa evacuada; e f) Lesão tipo VI: lesão de massa não evacuada com volume maior que 25mm. As variáveis coletadas durante a avaliação cognitiva foram: HADS, dominância manual (anterior ao TCE), idade e anos de escolaridade.

4.2.3 Avaliação cognitiva

Em um período de 31 meses (erro-padrão médio ± 1.24) após a hospitalização, os pacientes incluídos no estudo foram avaliados cognitivamente por um neuropsicólogo da equipe, cego para todas as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais, neurorradiológicas e psiquiátricas descritas anteriormente. Os escores brutos dos testes cognitivos e correções para a idade e escolaridade foram feitas incluindo essas variáveis no modelo de regressão (ver análise estatística). Um protocolo de testagem cognitiva foi utilizado para conhecer o perfil cognitivo geral dos pacientes pesquisados, incluindo os domínios de memória verbal e não-verbal, atenção, funções executivas, linguagem e habilidades visuais. A classificação dos testes cognitivos de acordo com os domínios cognitivos avaliados pode ser vista na Tabela 1, supracitada no Capítulo I.

4.2.3.1 Descrição dos testes cognitivos

Fluência verbal semântica: É solicitado ao examinando que fale o maior número de palavras dentro de uma mesma categoria (como animais), durante um período de tempo limitado (um minuto).

Fluência verbal fonológica: O examinando deve emitir oralmente o maior número de palavras que começam com uma determinada letra do alfabeto (letras F-A-S), durante um período de tempo limitado (um minuto). (GOUROVITCH; KIRKBY; GOLDBERG; WEINBERGER *et al.*, 2000).

Teste de Nomeação de Boston: o examinador apresenta uma série de 60 figuras em preto e branco e o paciente deve nomear espontaneamente em vinte segundos. Se o sujeito produzir uma resposta incorreta ou nenhuma resposta, o examinador dá uma dica semântica relacionada à figura. Se o sujeito produzir uma resposta errada ou nenhuma resposta em vinte segundos, uma dica fonêmica é fornecida com a primeira sílaba da palavra correta

correspondente à figura mostrada. Tal teste investiga habilidades de linguagem, incluindo nomeação ou recuperação de palavras (MIOTTO; SATO; LUCIA; CAMARGO *et al.*, 2010).

Teste de Trilhas: é dividido em duas partes: a primeira etapa avalia a atenção concentrada e consiste em uma folha com 25 números, na qual o examinando deve ligar na ordem crescente (Parte A) e dentro do menor tempo possível; a segunda etapa avalia a flexibilidade cognitiva e consiste em ligar números e letras de forma alternada, na ordem crescente e ordem alfabética (Parte B), no menor tempo possível (por exemplo, 1-A-2-B e assim por diante) (LEZAK, 2004).

Teste de Stroop: é composto de três cartões contendo seis linhas com quatro itens: o primeiro composto de tarjetas coloridas (verde, rosa, azul e marrom); o segundo constituído por palavras neutras escritas com as cores das tarjetas e o terceiro com os nomes das cores escritos em cores conflitantes com o da impressão. É solicitado que o examinando, a cada cartão apresentado, verbalize as cores impressas de cada cartão o mais rápido possível (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): consiste em uma lista de 15 substantivos (lista A) que é lida em voz alta para o examinando, seguida por um teste de evocação espontânea. Este processo de leitura e evocação das palavras é feito por cinco vezes consecutivas (Aprendizagem Total). Depois da quinta tentativa, uma lista de interferência, também composta por 15 substantivos (lista B), é lida para o sujeito, seguida da evocação da mesma. Logo após, é pedido ao sujeito que recorde as palavras da lista A, sem que ela seja, nesse momento, reapresentada (Memória Imediata). Após um intervalo de 20 minutos, pede-se ao examinando que relembre as palavras da lista A (Memória Tardia) sem que a lista seja lida para ele. Após essa etapa, é lido para o sujeito uma lista contendo 15 palavras da lista A, 15 palavras da lista B e 20 distratores. A cada palavra lida, o sujeito deve indicar se ela pertence ou não à lista A (Memória de Reconhecimento) (LEZAK, 2004).

Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF): é um teste que avalia a capacidade de cópia e reprodução de memória de figuras geométricas complexas. É solicitado que o examinando copie uma figura da melhor forma possível (Cópia). Logo após, retira-se a figura e pede-se para que ele reproduza a figura de memória, sem olhar a figura original (Memória Imediata). Após 30 minutos, é solicitado novamente a reprodução da figura de memória (Memória Tardia) (LEZAK, 2004; REY, 1959).

Escala de Memória de Wechsler – 3a edição (do inglês, Wechsler Memory Scale III, WMS III): é uma das escalas mais utilizadas em protocolos nacionais e internacionais para a avaliação de memória. Para o presente estudo, foram utilizados os seguintes subtestes:

- *Memória Lógica*: Este teste é composto de duas histórias a serem memorizadas, relatadas uma de cada vez ao examinando, seguida da sua evocação livre, sem pistas, imediatamente e após 30 minutos. O número de itens recordados permite a avaliação da recordação imediata e tardia, respectivamente (WECHSLER, 1997).
- *Span Espacial*: consiste em um tabuleiro com dez cubos distribuídos espacialmente. O examinador toca em sequências de blocos que devem ser repetidos na mesma ordem (ordem direta) ou inversa (ordem indireta).

Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – 3a edição (do inglês, Wechsler Adult Intelligence Scale III, WAIS III): é considerada a principal escala para a avaliação clínica do funcionamento intelectual de adultos. Para o presente estudo, foram utilizados os seguintes subtestes, descritos conforme o manual (WECHSLER, 2004):

- *Vocabulário*: uma série de palavras apresentadas sob forma oral e visual que o examinando deve definir oralmente.
- *Semelhanças*: uma série de pares de palavras apresentadas oralmente. O examinando deve explicar a semelhança entre os objetos ou conceitos comuns que são representados pelas palavras.
- *Informações*: uma série de perguntas apresentadas oralmente que avaliam o conhecimento do examinando sobre eventos, objetos, lugares e pessoas comuns.
- *Dígitos*: uma série de sequências numéricas apresentadas oralmente que o examinando deve repetir literalmente, na ordem direta e na ordem inversa (ou indireta).
- *Sequência de Números e Letras*: uma série de números e letras misturados e apresentados oralmente. O examinando deve responder primeiro os números em ordem crescente, seguido das letras em ordem alfabética.
- *Completar Figuras*: um conjunto de figuras coloridas que representam objetos e ambientes comuns, sendo que em cada figura falta uma parte importante que o examinando deve indicar.
- *Cubos*: um conjunto de padrões geométricos bidimensionais impressos ou formados com cubos que o examinando deve reproduzir usando cubos de duas cores.

- *Raciocínio Matricial*: uma série de padrões incompletos colocados em uma matriz que o examinando deve completar.

4.2.4 Avaliação psiquiátrica

A HADS é uma escala de triagem para depressão e ansiedade amplamente utilizada na população não psiquiátrica durante a internação, também validada em amostras de TCE (SCHÖNBERGER; PONSFORD, 2010; WHELAN-GOODINSON; PONSFORD; SCHÖNBERGER, 2009). A escala é composta por sete itens relacionados a sintomas de ansiedade (HADS-A) e sete itens relacionados a sintomas de depressão (HADS-D), os quais são somados para compor os escores das subescalas (ver Anexo A). Os itens são avaliados dentro de uma escala Likert (0, 1, 2 e 3) e quanto mais elevado é o escore, piores serão os sintomas de ansiedade ou depressão. Uma pontuação ≥ 8 nas subescalas HADS-A ou HADS-D é considerada como indicativa de ansiedade ou depressão clinicamente significativa, respectivamente (MCKENZIE; DOWNING; PONSFORD, 2018; WHELAN-GOODINSON; PONSFORD; SCHÖNBERGER, 2009).

4.2.5 Análise estatística

Inicialmente, analisamos se os pacientes submetidos à avaliação cognitiva eram comparáveis aos pacientes não avaliados (casos perdidos) de acordo com as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas durante a hospitalização. As variáveis categóricas foram descritas em frequência e porcentagem (%) e foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm erro padrão médio (EP) e foram analisadas pelo teste T de Student. O desempenho cognitivo entre os pacientes e os controles saudáveis foi comparado pelo teste T de Student.

Foram investigadas as variáveis preditivas dos testes cognitivos que mostraram diferença estatística significativa entre os controles e pacientes (“p” ≤ 0.05). A análise univariada foi realizada por meio do teste T de amostras independentes ou ANOVA para variáveis categóricas e correlação de Pearson para variáveis contínuas, a fim de avaliar a associação das variáveis coletadas na hospitalização e variáveis psiquiátricas com o desempenho cognitivo dos pacientes.

Variáveis com $p \leq 0.15$ foram incluídas no modelo de regressão linear múltipla para identificar os preditores independentes para o desempenho de cada teste cognitivo. As variáveis categóricas foram incluídas no modelo como 0 ou 1 (para dicotômicas) e 0, 1 ou 2 para aquelas que apresentaram três categorias. Os testes cognitivos foram considerados como variáveis dependentes e, o coeficiente B (B), o coeficiente R (R) e o quadrado R (R²) do modelo final ofereceram a explicação mais plausível para a variabilidade do desempenho dos pacientes nos diferentes testes cognitivos. Um nível de “p” igual ou inferior a 0.05 foi considerado significativo. A análise foi feita pelo software SPSS 17.0 (Chicago, IL, EUA).

4.3 RESULTADOS

A maioria dos pacientes submetidos à avaliação cognitiva era do sexo masculino e a média de idade foi de 34.7 anos. Todas as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas durante a hospitalização foram semelhantes ($p \geq 0.09$) entre os pacientes avaliados e não avaliados, com exceção da GCS de admissão (ver Tabela 7). Os pacientes não avaliados apresentaram escores de GCS mais elevados do que os pacientes avaliados ($p = 0.001$). Considerando todos os pacientes avaliados, 16.7% relataram ansiedade clinicamente significativa e 36.1% relataram depressão clinicamente significativa (dados não mostrados).

Tabela 7. Comparação das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas coletadas durante a hospitalização dos pacientes que foram submetidos ou não à avaliação cognitiva após TCE grave.

Variáveis	Grupos		“p”
	Não-avaliados n = 65 (%)	Avaliados n = 39 (%)	
Sexo			
Feminino	7 (10.8)	9 (23.1)	0.09
Masculino	58 (89.2)	30 (76.9)	
GOS durante a alta hospitalar			
2	3 (4.6)	2 (5.1)	
3	40 (61.5)	21 (53.8)	
4	19 (29.2)	14 (35.9)	

5	3 (4.6)	2 (5.1)	0.89
Classificação de Marshall TC			
Lesão tipo I	8 (12.7)	2 (5.3)	
Lesão tipo II	15 (23.8)	10 (26.3)	
Lesão tipo III	23 (36.5)	18 (47.4)	
Lesão tipo IV	7 (11.1)	5 (13.2)	
Lesão tipo V	10 (15.9)	3 (7.9)	0.50
HSA			
Não	36 (57.1)	23 (60.5)	
Sim	27 (42.9)	15 (39.5)	0.73
Trauma associado			
Não	27 (41.5)	14 (36.8)	
Sim	38 (58.5)	24 (63.2)	0.63
Tipo de trauma associado			
Tórax			
Não	47 (72.3)	27 (71.1)	
Sim	18 (27.7)	11 (28.9)	0.89
Abdominal			
Não	61 (93.8)	35 (92.1)	
Sim	4 (6.2)	3 (7.9)	0.73
GCS			
7 – 8	42 (64.6)	13 (34.2)	
5 – 6	2 (3.1)	9 (23.7)	
3 – 4	21 (32.3)	16 (42.1)	<0.001*
Pupilas			
Isocorics	54 (84.4)	30 (78.9)	
Anisocorics	9 (14.1)	8 (21.1)	
Mydriatics	1 (1.6)	0 (0)	0.50
	Mean (SE)		
Idade, anos	38.4 (2.1)	34.7 (2.5)	0.26
Duração da UTI, dias	14.5 (1.1)	15.7 (1.2)	0.51
Duração da hospitalização, dias	31.9 (3.2)	32.2 (2.7)	0.92
Parâmetros hemodinâmicos			
Frequência cardíaca	87 (2.5)	83.5 (3.4)	0.40
Pressão arterial sistólica (mmHg)	125.5 (2.9)	128.1 (2.9)	0.58
Pressão arterial diastólica (mmHg)	71.6 (2.0)	74.7 (1.8)	0.31
Parâmetros laboratoriais			
Hematócrito (%)	31.4 (0.8)	31.5 (1.0)	0.94
Hemoglobina (g/100ml)	12.0 (1.2)	10.9 (0.3)	0.49
Leucócitos (mm ³)	13656.4 (661.1)	14243.7 (983.7)	0.61
Plaquetas (mil/mm ³)	179979.1 (9049.8)	173937.5 (9935.3)	0.78
Pressão arterial de CO2 (mmHg)	35.84 (1.0)	34.8 (1.3)	0.57
Glicose (mg/dL)	139.3 (6.4)	124.6 (6.3)	0.15
Sódio (mEq/L)	139.8 (0.7)	140.2 (0.9)	0.74
Potássio (mEq/L)	4.0 (0.0)	4.1 (0.1)	0.57

Ureia (mg/dL)	29.1 (1.7)	31.3 (2.3)	0.44
Creatinina (mg/dL)	0.9 (0.0)	0.9 (0.9)	0.74

*Significância estatística de $p \leq 0,05$.

Não houve diferenças estatísticas ($p \geq 0.20$) entre os pacientes e controles saudáveis de acordo com sexo, dominância da mão, idade e escolaridade em anos (ver tabela 8). Os pacientes apresentaram um desempenho significativamente inferior em todos os testes de memória verbal (Memória Lógica I e II, RAVLT Aprendizagem Total, Imediata, Tardia e Reconhecimento), três testes de linguagem (Teste de Nomeação de Boston, Fluência Semântica e Fluência Ortográfica), um teste de atenção (Dígitos Ordem Direta) e um teste de funções executivas (Dígitos Ordem Indireta).

Tabela 8. Comparação das variáveis demográficas e o desempenho cognitivo entre os pacientes após TCE grave e controles saudáveis.

Variáveis	Grupos		“p”
	Controle n = 39 (%)	Pacientes N = 39 (%)	
Sexo			
Feminino	13 (33.3)	9 (23.1)	0.32
Masculino	26 (66.7)	30 (76.9)	
Dominância manual			
Direita	32 (82.1)	33 (89.2)	0.86
Não-Direita	7 (17.9)	4 (10.8)	
Idade em anos, Média (\pm EP)	41.6 (1.8)	37.5 (2.5)	0.20
Educação em anos, Média (\pm EP)	9.6 (0.5)	9.1 (0.5)	0.43
Memória Verbal, Média (\pm EP)			
Memória Lógica I	32.1 (1.5)	24.1 (1.9)	0.002*
Memória Lógica II	18.7 (1.2)	11.6 (1.6)	0.001*
RAVLT Aprendizagem Total ^a	38.9 (1.5)	27.4 (1.9)	< 0.001*
RAVLT Imediata	7.7 (0.5)	4.4 (0.6)	< 0.001*
RAVLT Tardia	7.5 (0.5)	4.6 (0.5)	< 0.001*
RAVLT Reconhecimento	10.4 (0.6)	8.6 (0.6)	0.04*
Memória Não-verbal, Média (\pm EP)			
ROCF Imediata ^b	15.4 (1.0)	14.7 (1.3)	0.65
ROCF Tardia	14.8 (0.9)	15.2 (1.3)	0.81
Atenção, Média (\pm EP)			
Dígitos Ordem Direta	8.7 (0.5)	7.3 (0.4)	0.04*
Span Espacial Ordem Direta	6.7 (1.2)	7.3 (0.3)	0.59
Teste de Trilhas – Part A	99.7 (55.8)	71.2 (13.7)	0.64
Funções Executivas, Média (\pm EP)			
Dígitos Ordem Indireta	5.3 (0.3)	4.1 (0.4)	0.04*

Sequência de Números e Letras	6.5 (0.9)	6.9 (0.8)	0.85
Span Espacial Ordem Indireta	4.3 (2.8)	5.6 (0.4)	0.44
Teste de Trilhas – Part B	113.6 (8.3)	113.3 (10.9)	0.98
Teste de Stroop – Parte C	31.3 (1.8)	32.3 (2.2)	
Linguagem, Média (± EP)			
Teste de Nomeação de Boston	50.2 (1.3)	42.1 (2.6)	0.007*
Fluência Semântica	15.5 (0.6)	10.6 (0.8)	< 0.001*
Fluência Ortográfica	30.2 (1.7)	22.1 (2.1)	0.004*
Vocabulário	27.1 (1.8)	22.1 (2.2)	0.09
Informações	10.6 (0.9)	8.0 (1.0)	0.06
Semelhanças	15.3 (1.2)	13.3 (1.6)	0.32
Habilidades visuais, Média (± EP)			
Cubos	28.3 (1.8)	25.1 (2.4)	0.28
Completar Figuras	13.7 (1.0)	12.3 (1.1)	0.37
Raciocínio Matricial	11.5 (1.1)	9.9 (1.0)	0.29
ROCF Cópia	28.3 (0.8)	26.3 (1.7)	0.28

^a RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test;

^b ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure;

* Significância estatística de $p \leq 0,05$.

A análise univariada mostrou a associação entre variáveis demográficas, clínicas, neurorradiológicas e psiquiátricas durante ou após a hospitalização e cada teste cognitivo significativo (Tabelas 9 e 10). As variáveis que apresentaram associação com cada teste cognitivo com nível de significância de “p” ≤ 0.15 foram inicialmente incluídas na análise de regressão linear múltipla. A variável “educação” foi positivamente associada com 10 dos 11 testes cognitivos que foram significativos. A variável “GCS” também apresentou associação positiva, mas apenas com dois testes de memória (Memória Lógica I e RAVLT Reconhecimento). Ambas as variáveis “duração da hospitalização” e “duração na UTI” apresentaram associação negativa com 10 dos 11 testes cognitivos. Quatro testes de memória (Memória Lógica I, RAVLT Total, RAVLT Imediata e RAVLT Tardia) e dois testes de linguagem (Teste Nomeação de Boston e Fluência Semântica) apresentaram associação negativa com a idade. A “presença de HSA” esteve associada apenas com dois testes de linguagem (Fluência Semântica e Ortográfica). A variável “tipo de trauma” (tórax e abdominal) esteve apenas associada com um teste de atenção, o Dígitos Ordem Direta. Dentre todas as variáveis associadas, a HADS-D apresentou significância apenas em dois testes de memória (RAVLT Imediata e RALVT Tardia) e dois testes de linguagem (Teste de Nomeação de Boston e Fluência Semântica).

Tabela 9. Análise univariada da associação entre o desempenho cognitivo em testes de memória verbal e variáveis demográficas, clínicas, neurorradiológicas e psiquiátrica dos pacientes após TCE grave.

Variable	Memória Lógica I	Memória Lógica II	RAVLT Total ^b	RAVLT Imediata	RAVLT Tardia	RAVLT Reconhecimento
Sexo	-1.29 (0.20)	-0.68 (0.49)	1.0 (0.30)	-0.12 (0.90)	0.36 (0.71)	-0.74 (0.46)
Feminino	19.7 ± 7.7	9.7 ± 8.86	30.7 ± 11.4	4.3 ± 4.4	5.0 ± 3.7	7.9 ± 2.7
Masculino	25.6 ± 12.7	12.2 ± 9.9	26.2 ± 10.9	4.5 ± 3.0	4.5 ± 3.0	8.9 ± 3.5
Classificação de Marshall TC	0.74 (0.46)	1.43 (0.16)	1.38 (0.17)	2.02 (0.05)*	1.60 (0.11)*	1.50 (0.14)*
Marshal I / II	26.7 ± 9.0	15.2 ± 7.6	31.3 ± 8.2	6.2 ± 2.5	6.0 ± 2.1	10.1 ± 2.5
Marshal > III	23.5 ± 12.8	10.4 ± 10.0	25.8 ± 12.0	3.8 ± 3.5	4.1 ± 3.4	8.2 ± 3.3
HSA^a	-0.17 (0.86)	0.57 (0.56)	0.23 (0.81)	1.18 (0.24)	0.88 (0.38)	-0.47 (0.64)
Não	24.2 ± 12.3	12.6 ± 9.9	27.9 ± 12.1	5.1 ± 3.3	5.1 ± 3.4	8.6 ± 3.6
Sim	25.0 ± 11.0	10.7 ± 8.9	27.0 ± 9.7	3.7 ± 3.4	4.1 ± 2.8	9.1 ± 2.4
Trauma associado	0.88 (0.38)	0.58 (0.56)	-0.70 (0.48)	-0.92 (0.36)	-0.58 (0.56)	0.44 (0.66)
Não	26.8 ± 12.8	13.1 ± 10.4	25.7 ± 10.8	3.8 ± 2.9	4.3 ± 5.0	9.2 ± 2.7
Sim	23.2 ± 11.1	11.2 ± 9.1	28.6 ± 11.4	4.9 ± 3.5	5.0 ± 3.4	8.6 ± 3.4
Tipo de trauma associado						
Tórax	1.29 (0.20)	0.65 (0.51)	0.04 (0.96)	-1.15 (0.25)	-0.49 (0.62)	0.33 (0.74)
Não	26.0 ± 12.8	12.5 ± 10.1	27.6 ± 11.6	4.1 ± 3.3	4.6 ± 3.2	8.9 ± 3.0
Sim	20.2 ± 6.7	10.1 ± 7.6	27.4 ± 10.2	5.7 ± 3.4	5.2 ± 3.1	8.5 ± 3.6
Abdominal	1.11 (0.27)	0.99 (0.32)	-0.06 (0.94)	0.11 (0.90)	-0.13 (0.89)	0.59 (0.55)
Não	25.2 ± 11.9	12.4 ± 9.7	27.5 ± 10.9	4.6 ± 3.3	4.7 ± 3.1	8.9 ± 3.3
Sim	17.3 ± 8.1	6.7 ± 6.1	28.0 ± 16.3	4.3 ± 5.1	5.0 ± 4.6	7.5 ± 2.1
GCS	0.96 (0.45)	2.05 (0.10)*	0.84 (0.53)	0.62 (0.68)	0.84 (0.53)	2.89 (0.03)*
3	25.9 ± 12.4	15.5 ± 10.3	26.9 ± 10.3	4.1 ± 3.6	4.8 ± 3.7	10.4 ± 2.1
4	18.2 ± 18.4	5.5 ± 11.0	17.5 ± 14.2	2.7 ± 3.7	2.5 ± 3.1	4.0 ± 5.3
5	30.0 ± 0.0	14.0 ± 0.0	31.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	7.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0
6	30.7 ± 10.1	16.6 ± 7.3	30.8 ± 8.8	6.0 ± 2.1	6.6 ± 2.3	9.0 ± 1.6
7	18.3 ± 6.6	4.1 ± 5.2	30.0 ± 11.2	4.6 ± 3.9	4.3 ± 3.0	7.2 ± 3.5

8	25.3 ± 11.0	12.1 ± 8.5	27.6 ± 11.1	4.7 ± 3.4	4.7 ± 3.1	9.6 ± 2.1
Pupilas	0.14 (0.70)	0.00 (0.95)	0.17 (0.67)	0.01 (0.91)	0.03 (0.86)	0.08 (0.77)
Isocórica	24.9 ± 11.3	11.9 ± 9.0	28.0 ± 11.1	4.6 ± 3.3	4.8 ± 2.9	8.7 ± 3.3
Anisocórica	23.0 ± 14.1	11.7 ± 12.2	26.0 ± 12.1	4.4 ± 3.7	4.6 ± 4.2	9.2 ± 2.6
Educação, anos	0.43 (0.008)*	0.31 (0.06)*	0.34 (0.04)*	0.27 (0.11)*	0.44 (0.008)*	0.02 (0.91)
Idade, anos	-0.35 (0.03)*	-0.21 (0.21)	-0.30 (0.07)*	-0.30 (0.08)*	-0.32 (0.06)*	-0.10 (0.58)
HADS Ansiedade	-0.01 (0.93)	0.21 (0.22)	0.12 (0.48)	0.18 (0.29)	0.11 (0.52)	0.17 (0.38)
HADS Depressão	-0.23 (0.18)	-0.13 (0.44)	-0.23 (0.18)	-0.29 (0.09)*	-0.26 (0.13)*	-0.06 (0.73)
Duração da UTI, dias	-0.25 (0.13)*	-0.28 (0.09)*	-0.32 (0.06)*	-0.29 (0.09)*	-0.27 (0.12)*	-0.32 (0.09)*
Duração da hospitalização	-0.37 (0.02)*	-0.35 (0.04)*	-0.51 (0.002)*	-0.29 (0.09)*	-0.45 (0.009)*	-0.22 (0.26)

^a HSA = hemorragia subaracnóide

^b RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test

* Significância estatística de $p \leq 0,05$.

Tabela 10. Análise univariada entre desempenho cognitivo em testes de atenção, função executiva e linguagem variáveis demográficas, clínicas, neurorradiológicas e psiquiátrica dos pacientes após TCE grave.

Variáveis	Dígitos Ordem Direta	Dígitos Ordem Indireta	Teste de Nomeação de Boston	Fluência semântica	Fluência ortográfica
Sexo	-0.17 (0.86)	-0.82 (0.41)	0.85 (0.40)	0.83 (0.41)	0.05 (0.95)
Feminino	7.2 ± 2.3	3.5 ± 2.1	46.1 ± 6.8	11.9 ± 5.1	22.3 ± 11.0
Masculino	7.4 ± 2.5	4.3 ± 2.7	40.8 ± 17.9	10.2 ± 5.1	22.0 ± 13.3
Classificação de Marshall TC	-0.65 (0.52)	0.20 (0.83)	0.34 (0.73)	0.57 (0.57)	1.18 (0.24)
Marshal I / II	6.9 ± 2.1	4.3 ± 1.8	44.1 ± 16.1	11.5 ± 4.7	26.4 ± 11.3
Marshal > III	4.3 ± 1.8	4.1 ± 2.8	42.2 ± 15.6	10.4 ± 5.3	20.7 ± 13.1
HSA^a	0.71 (0.48)	0.53 (0.59)	1.15 (0.25)	1.45 (0.15)*	1.56 (0.12)*
Não	7.5 ± 2.2	4.4 ± 2.5	45.2 ± 14.4	11.7 ± 5.5	25.0 ± 13.8
Sim	6.9 ± 2.9	3.9 ± 2.7	39.1 ± 17.0	9.3 ± 4.0	18.1 ± 9.7
Trauma associado	0.14 (0.89)	-0.40 (0.69)	-1.31 (0.19)	0.37 (0.71)	-0.25 (0.80)
Não	7.4 ± 2.7	4.0 ± 2.8	38.4 ± 18.0	11.2 ± 5.1	21.7 ± 11.3
Sim	7.2 ± 2.4	4.3 ± 2.4	45.4 ± 13.7	10.5 ± 5.1	22.8 ± 13.7
Tipo de trauma associado					
Tórax	2.01 (0.05)*	0.91 (0.36)	0.32 (0.74)	0.88 (0.38)	1.06 (0.29)
Não	7.8 ± 2.4	4.4 ± 2.6	43.4 ± 15.4	11.2 ± 4.8	23.8 ± 13.0
Sim	6.0 ± 2.3	3.5 ± 2.2	41.5 ± 16.8	9.6 ± 5.7	18.5 ± 11.4
Abdominal	1.70 (0.09)*	0.62 (0.53)	0.10 (0.92)	0.40 (0.69)	0.29 (0.77)
Não	7.5 ± 2.5	4.3 ± 2.5	42.9 ± 16.0	10.9 ± 5.0	22.6 ± 12.5
Sim	5.0 ± 1.0	3.3 ± 3.0	42.0 ± 11.2	9.6 ± 6.8	20.3 ± 17.9
Glasgow Coma Scale	1.28 (0.29)	0.59 (0.70)	1.19 (0.33)	1.21 (0.32)	0.95 (0.46)
3	7.7 ± 2.7	4.9 ± 2.9	47.3 ± 12.1	11.8 ± 5.0	25.5 ± 16.4
4	6.0 ± 2.9	4.0 ± 3.3	36.7 ± 19.9	7.2 ± 6.4	11.2 ± 13.0
5	5.0 ± 2.8	4.0 ± 0.0	26.5 ± 37.4	6.0 ± 7.0	21.0 ± 0.0
6	7.5 ± 2.1	4.3 ± 2.2	50.7 ± 7.5	13.5 ± 4.6	25.5 ± 11.6

7	6.3 ± 1.8	2.6 ± 1.9	38.5 ± 8.1	10.6 ± 4.6	18 ± 8.7
8	8.7 ± 2.4	4.5 ± 2.4	41.1 ± 20.0	10.4 ± 4.3	25.0 ± 9.7
Pupilas	0.22 (0.63)	0.05 (0.82)	0.06 (0.80)	0.12 (0.72)	0.81 (0.37)
Isochoric	7.2 ± 2.5	4.1 ± 2.3	43.2 ± 15.7	10.6 ± 4.7	21.4 ± 11.2
Anisocoria	7.7 ± 2.7	4.4 ± 3.6	41.5 ± 16.2	11.4 ± 6.7	26.3 ± 17.8
Educação, anos	0.32 (0.05)*	0.38 (0.02)*	0.55 (< 0.001)*	0.42 (0.009)*	0.42 (0.01)*
Idade, anos	-0.15 (0.35)	-0.20 (0.23)	-0.45 (0.005)*	-0.27 (0.09)*	-0.05 (0.77)
HADS Ansiedade	-0.03 (0.87)	0.10 (0.54)	0.13 (0.45)	0.01 (0.92)	0.15 (0.39)
HADS Depressão	-0.16 (0.35)	-0.18 (0.29)	-0.29 (0.08)*	-0.27 (0.11)*	0.07 (0.68)
Duração da UTI, dias	-0.53 (0.001)*	-0.40 (0.01)*	-0.19 (0.25)	-0.34 (0.04)*	-0.36 (0.03)*
Duração da hospitalização	-0.53 (0.001)*	-0.43 (0.01)*	-0.49 (0.002)*	-0.57 (< 0.001)*	-0.52 (0.002)*

^a HSA = hemorragia subaracnóide.

* Significância estatística de $p \leq 0,05$.

Segundo a análise de regressão, a educação foi um preditor independente e positivo em 4 dos 11 testes cognitivos. Variáveis negativamente associadas aos escores dos testes cognitivos foram: duração da hospitalização (8 testes cognitivos), idade (1 teste cognitivo), duração da UTI (1 teste cognitivo) e presença de HSA (1 teste cognitivo).

A HADS não explicou a variância de nenhum dos testes cognitivos. Devido à plausibilidade biológica entre a associação do desempenho cognitivo e os sintomas de ansiedade e depressão, para garantir a certeza, as subescalas HADS-A e HADS-D foram adicionadas separadamente no modelo de regressão final com as variáveis que melhor explicaram a variação do escore de cada teste cognitivo aplicado (Tabela 11 e 12). Mesmo assim, HADS-A e HADS-D não mostraram associação com o desempenho cognitivo na amostra.

Tabela 11. Regressões logísticas múltiplas lineares mostrando a ausência de associação entre os escores de HADS-A e o desempenho cognitivo em pacientes após TCE grave.

Variáveis	r ²	r ² Ajustado	Coefficiente B (CI 95%)	“p”
Memória Lógica I	0.19	0.14		0.03
Educação			1.87 (0.48 a 3.26)	0.01
HADS-A			-0.22 (-1.19 a 0.73)	0.63
Constante			7.81 (-6.22 a 21.85)	0.26
Memória Lógica II	0.18	0.13		0.04
Duração da Hospitalização			-0.21 (-0.43 a 0.013)	0.06
HADS-A			0.58 (-0.43 a 0.01)	0.15
Constante			15.43 (6.45 a 24.41)	0.001
RAVLT Total^a	0.46	0.40		0.001
Idade			-0.25 (-0.47 a -0.03)	0.02
Duração da Hospitalização			-0.42 (-0.64 a -0.20)	0.001
HADS-A			0.24 (-0.62 a 1.12)	0.53
Constante			47.48 (35.86 a 59.10)	<0.001
RAVLT Imediata	0.12	0.07		0.11
Educação			0.37 (-0.04 a 0.78)	0.07
HADS-A			0.11 (-0.19 a 0.43)	0.44
Constante			0.20 (-3.94 a 4.36)	0.91
RAVLT Tardia	0.34	0.27		0.008
Educação			0.40 (0.04 a 0.76)	0.03

Duração da Hospitalização			-0.07 (-0.14 a -0.00)	0.03
HADS-A			0.07 (-0.20 a 0.34)	0.58
Constante			-0.10 (-3.90 a 3.68)	0.19
Dígitos Ordem Direta	0.29	0.24		0.005
Duração da Hospitalização			-0.08 (-0.13 a -0.03)	<0.001
HADS-A			-0.03 (-0.23 a 0.16)	0.72
Constante			10.29 (8.18 a 12.41)	<0.001
Dígitos Ordem Indireta	0.18	0.13		0.04
Duração da Hospitalização			-0.06 (-0.12 a -0.00)	0.02
HADS-A			0.08 (-0.12 a 0.29)	0.41
Constante			5.90 (3.55 a 8.24)	<0.001
Teste de Nomeação de Boston	0.42	0.36		0.001
Educação			2.28 (0.64 a 3.93)	0.008
Duração da Hospitalização			-0.38 (-0.68 a -0.07)	0.01
HADS-A			0.28 (-0.86 a 1.43)	0.61
Constante			31.78 (10.32 a 53.23)	0.005
Fluência Semântica	0.55	0.48		<0.001
Presença de HSA			-2.93 (-5.70 a -0.15)	0.03
Duração da UTI			0.42 (0.14 a 0.70)	0.005
Duração da Hospitalização			-0.33 (-0.46 a -0.20)	<0.001
HADS-A			-0.08 (-0.42 a 0.25)	0.62
Constante			16.64 (12.86 a 20.42)	<0.001
Fluência Ortográfica	0.45	0.39		0.001
Educação			1.56 (0.24 a 2.89)	0.02
Duração da Hospitalização			-0.41 (-0.66 a -0.16)	0.002
HADS-A			0.32 (-0.58 a 1.22)	0.47
Constante			18.41 (1.68 a 35.15)	0.03

^aRAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test

Tabela 12. Regressões logísticas múltiplas lineares mostrando a ausência de associação entre os escores de HADS-D e o desempenho em testes cognitivos em pacientes após TCE grave.

Variáveis	r ²	r ² Ajustado	Coefficiente (IC 95%)	“p”
Memória Lógica I	0.22	0.17		0.01
Educação			1.75 (0.39 a 3.10)	0.01
HADS-D			-0.54 (-1.42 a 0.34)	0.22
Constante			10.81 (-3.91 a 25.54)	0.14
Memória Lógica II	0.13	0.07		0.12
Duração da Hospitalização			-0.23 (-0.47 a -0.00)	0.04
HADS-D			0.01 (-0.79 a 0.83)	0.96
Constante			19.21 (11.03 a 27.39)	<0.001
RAVLT Total^a	0.45	0.39		0.001
Idade			-0.24 (-0.47 a -0.02)	0.03
Duração da Hospitalização			-0.43 (-0.65 a -0.21)	<0.001
HADS-D			-0.07 (-0.65 a -0.21)	0.86
Constante			50.12 (39.38 a 60.85)	<0.001
RAVLT Imediata	0.18	0.12		0.04
Escolaridade			0.37 (-0.02 a 0.77)	0.06
HADS-D			-0.21 (-0.49 a 0.05)	0.11
Constante			2.03 (-2.29 a 6.35)	0.34
RAVLT Tardia	0.35	0.28		0.006
Educação			0.42 (0.06 a 0.77)	0.02
Duração da Hospitalização			-0.07 (-0.14 a -0.01)	0.03
HADS-D			-0.10 (-0.35 a 0.14)	0.40
Constante			3.63 (-0.80 a 8.07)	0.10
Dígitos Ordem Direta	0.29	0.24		0.005
Duração da Hospitalização			-0.08 (-0.13 a -0.03)	0.002
HADS-D			-0.03 (-0.22 a 0.15)	0.67
Constante			10.21 (8.38 a 12.04)	<0.001
Dígitos Ordem Indireta	0.16	0.11		0.06
Duração da Hospitalização			-0.06 (-0.12 a 0.01)	0.02
HADS-D			-0.03 (-0.23 a 0.17)	0.75
Constante			6.60 (4.51 a 8.69)	<0.001
Teste de Nomeação de Boston	0.42	0.36		0.001
Educação			2.32 (0.68 a 3.95)	0.007
Duração da Hospitalização			-0.36 (-0.68 a -0.05)	0.023
HADS-D			-0.34 (-1.44 a 0.75)	0.52

Constante			34.56 (13.45 a 55.68)	0.002
Fluência Semântica	0.57	0.51		<0.001
Presença de HSA			-3.28 (-5.96 a -0.60)	0.01
Duração da UTI			0.44 (0.16 a 0.72)	0.003
Duração da Hospitalização			-0.32 (-0.44 a -0.19)	<0.001
HADS-D			-0.22 (-0.53 a 0.09)	0.16
Constante			16.93 (13.79 a 20.06)	<0.001
Fluência Ortográfica	0.50	0.45		<0.001
Educação			1.59 (0.33 a 2.85)	0.01
Duração da Hospitalização			-0.46 (-0.70 a -0.21)	0.001
HADS-D			0.73 (-0.10 a 1.56)	0.08
Constante			17.21 (1.43 a 32.98)	0.03

^aRAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test

4.4 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a investigar a associação entre o desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em pacientes após TCE grave em um país em desenvolvimento, com descrição detalhada dos casos perdidos e aplicação de uma bateria cognitiva extensa. Foi encontrada uma prevalência geral de depressão clinicamente significativa em 36,1% da amostra e ansiedade em 16,7%, segundo as subescalas HADS-D e HADS-A (ponto de corte ≥ 8). Em comparação com controles saudáveis, os pacientes apresentaram comprometimento cognitivo nos domínios da memória verbal, linguagem, atenção e função executiva.

A presença de sintomas depressivos e ansiosos não foi associada ao desempenho cognitivo em nossa amostra, contrário ao encontrado em outros estudos (RAPOPORT; MCCULLAGH; SHAMMI; FEINSTEIN, 2005; SPITZ; SCHÖNBERGER; PONSFORD, 2013), sugerindo que o comprometimento cognitivo pode não ser atribuível aos sintomas psiquiátricos. No entanto, estudos já demonstraram que os sintomas depressivos e o desempenho em testes cognitivos foram apenas fracamente relacionados ou mesmo não associados em pacientes após TCE (CHAYTOR; TEMKIN; MACHAMER; DIKMEN, 2007; JORGE; ROBINSON; ARNDT; STARKSTEIN *et al.*, 1993; ROHLING; GREEN; ALLEN III; IVERSON, 2002; SATZ; FORNEY; ZAUCHA; ASARNOW *et al.*, 1998). Semelhantemente, outros trabalhos que utilizaram uma avaliação cognitiva mais abrangente também não

encontraram associação entre o desempenho cognitivo e a presença de sintomas de ansiedade após TCE grave (WILLIAMS; EVANS; NEEDHAM; WILSON, 2002; WOOD, R. L.; RUTTERFORD, N. A., 2006). É possível considerar que embora a depressão e ansiedade compartilhem de estruturas cerebrais que também estão envolvidas no funcionamento cognitivo, ao nível mais profundo da circuitaria neural essa sobreposição pode não acontecer, o que explicaria a ausência de associação.

Uma outra hipótese para a ausência de associação entre depressão e ansiedade no desempenho cognitivo de pacientes após TCE grave é o instrumento utilizado para a identificação dos sintomas de depressão e ansiedade. Embora o uso de questionários de autorrelato e escalas de triagem (como a HADS) para medir sintomas psiquiátricos são amplamente utilizados no contexto da pesquisa clínica, tais instrumentos podem ser menos rigorosos e precisos do que a aplicação de entrevistas diagnósticas estruturadas (GOULD; PONSFORD; SPITZ, 2014). Embora a HADS seja validada para pacientes com TCE, as entrevistas diagnósticas podem ser adicionadas e conduzidas em pesquisas futuras para complementar a avaliação psiquiátrica e aumentar o poder diagnóstico (SCHÖNBERGER; PONSFORD, 2010; WHELAN-GOODINSON; PONSFORD; SCHÖNBERGER, 2009).

Uma das limitações do estudo foi em relação ao tamanho da amostra, a qual foi relativamente pequena. Apesar dos esforços, não foi possível localizar e avaliar uma grande parte dos pacientes elegíveis (61.5%). Sabe-se que a perda de casos durante o seguimento é um problema conhecido em estudos prospectivos de TCE (SIGURDARDOTTIR; ANDELIC; ROE; SCHANKE, 2009). Minimizamos esse problema controlando diversas variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e neurorradiológicas entre os pacientes que foram submetidos ou não à avaliação cognitiva. Assim como ocorreu no estudo do Capítulo I, os pacientes que foram avaliados não foram representativos da amostra total, uma vez que obtiveram escores GCS de admissão hospitalar significativamente mais baixos (mais graves) em comparação com os não avaliados. Tal resultado pode sugerir que os pacientes avaliados tiveram maior interesse em participar da avaliação de seguimento por estarem piores e, conseqüentemente, precisarem de algum suporte ou ajuda especializada. No entanto, a GCS não foi um preditor do desempenho cognitivo dos pacientes que completaram a avaliação cognitiva.

O acompanhamento prospectivo com tamanho amostral maior e com baixa taxa de perda pode ser uma estratégia importante para melhorar o poder estatístico de novos estudos nessa

área. A identificação de preditores psiquiátricos para o desempenho cognitivo é fundamental para o planejamento da assistência ao paciente e deve ser considerada em todos aqueles que possuem queixas de dificuldades cognitivas após TCE.

5.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que as decisões diagnósticas e terapêuticas são baseadas no prognóstico do paciente, a identificação de variáveis que estejam independentemente associadas ao desempenho cognitivo pode fornecer informações importantes sobre os mecanismos e tratamentos, embora continua sendo um desafio para futuros trabalhos de pesquisa com pacientes após TCE grave.

6.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, M. K.; CHANG, W.-T. W. Subarachnoid hemorrhage. **Emergency Medicine Clinics**, 34, n. 4, p. 901-916, 2016.

AHMED, S.; VENIGALLA, H.; MEKALA, H. M.; DAR, S. *et al.* Traumatic Brain Injury and Neuropsychiatric Complications. **Indian journal of psychological medicine**, 39, n. 2, p. 114-121, Mar-Apr 2017.

ANDRADE, F. C. D.; MEHTA, J. D. Increasing educational inequalities in self-rated health in Brazil, 1998-2013. **PloS one**, 13, n. 4, p. e0196494, 2018.

AREAS, F. Z.; SCHWARZBOLD, M. L.; DIAZ, A. P.; RODRIGUES, I. K. *et al.* Predictors of Hospital Mortality and the Related Burden of Disease in Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Multicentric Study in Brazil. **Frontiers in Neurology**, 10, n. 432, 2019-April-25 2019. Original Research.

ASSOCIATION, A. P. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. **Porto Alegre: Artmed**, 2002.

ASSOCIATION, A. P. DSM 5 diagnostic and statistical manual of mental disorders. *In: DSM 5 Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 2013. p. 947 p.-947 p.

AZOUVI, P.; ARNOULD, A.; DROMER, E.; VALLAT-AZOUVI, C. Neuropsychology of traumatic brain injury: An expert overview. **Revue Neurologique**, 173, n. 7, p. 461-472, 2017/07/01/ 2017.

BATE, A. J.; MATHIAS, J. L.; CRAWFORD, J. R. The covert orienting of visual attention following severe traumatic brain injury. **J Clin Exp Neuropsychol**, 23, n. 3, p. 386-398, Jun 2001.

BENEDICTUS, M. R.; SPIKMAN, J. M.; VAN DER NAALT, J. Cognitive and Behavioral Impairment in Traumatic Brain Injury Related to Outcome and Return to Work. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 91, n. 9, p. 1436-1441, 2010/09/01/ 2010.

BERTISCH, H. C.; LONG, C.; LANGENBAHN, D. M.; RATH, J. F. *et al.* Anxiety as a primary predictor of functional impairment after acquired brain injury: a brief report. **Rehabil Psychol**, 58, n. 4, p. 429-435, Nov 2013.

BIGLER, E. Traumatic brain injury, neuroimaging, and neurodegeneration. **Frontiers in Human Neuroscience**, 7, 2013-August-06 2013. Review.

BIGLER, E. D. The lesion(s) in traumatic brain injury: implications for clinical neuropsychology. **Archives of Clinical Neuropsychology**, 16, n. 2, p. 95-131, 2001/02/01/ 2001.

BOMBARDIER, C. H.; FANN, J. R.; TEMKIN, N. R.; ESSELMAN, P. C. *et al.* Rates of Major Depressive Disorder and Clinical Outcomes Following Traumatic Brain Injury. **JAMA**, 303, n. 19, p. 1938-1945, 2010.

BOUMA, G. J.; MUIZELAAR, J. P.; FATOUROS, P. Pathogenesis of traumatic brain swelling: role of cerebral blood volume. **Acta Neurochir Suppl**, 71, p. 272-275, 1998.

BRUGGEMAN, G. F.; HAITSMAN, I. K.; DIRVEN, C. M. F.; VOLOVICI, V. Traumatic axonal injury (TAI): definitions, pathophysiology and imaging—a narrative review. **Acta Neurochirurgica**, 163, n. 1, p. 31-44, 2021/01/01 2021.

BRUNS JR., J.; HAUSER, W. A. The Epidemiology of Traumatic Brain Injury: A Review. **Epilepsia**, 44, n. s10, p. 2-10, 2003.

BRYANT, R. A. Disentangling mild traumatic brain injury and stress reactions. **N Engl J Med**, 358, n. 5, p. 525-527, Jan 31 2008.

BRYANT, R. A.; MAROSSZEKY, J. E.; CROOKS, J.; GURKA, J. A. Posttraumatic stress disorder after severe traumatic brain injury. **Am J Psychiatry**, 157, n. 4, p. 629-631, Apr 2000.

CASTANHEIRA, L.; SILVA, C.; CHENIAUX, E.; TELLES-CORREIA, D. Neuroimaging Correlates of Depression—Implications to Clinical Practice. **Frontiers in Psychiatry**, 10, 2019-October-01 2019. Mini Review.

CATE, Y.; RICHARDS, L. Relationship between performance on tests of basic visual functions and visual-perceptual processing in persons after brain injury. **Am J Occup Ther**, 54, n. 3, p. 326-334, May-Jun 2000.

CHAYTOR, N.; TEMKIN, N.; MACHAMER, J.; DIKMEN, S. The ecological validity of neuropsychological assessment and the role of depressive symptoms in moderate to severe traumatic brain injury. **Journal of the International Neuropsychological Society**, 13, n. 3, p.

377-385, 2007.

CHICHOM-MEFIRE, A.; PALLE-NGUNDE, J.; FOKAM, P. G.; MOKOM-AWA, A. *et al.* Injury patterns in road traffic victims comparing road user categories: Analysis of 811 consecutive cases in the emergency department of a level I institution in a low-income country. **International Journal of Surgery Open**, 10, p. 30-36, 2018/01/01/ 2018.

COELHO, C. A. Cognitive-communication deficits following traumatic brain injury. *In*: ZASLER, N. D.; KATZ, D. I., *et al* (Ed.). **Brain Injury Medicine: Principles and Practice**. New York: Demos Medical Publishing, 2007. p. 895-910.

CRÉPEAU, F.; SCHERZER, P. Predictors and indicators of work status after traumatic brain injury: A meta-analysis. **Neuropsychological Rehabilitation**, 3, n. 1, p. 5-35, 1993/01/01 1993.

CRISTOFORI, I.; LEVIN, H. S. Chapter 37 - Traumatic brain injury and cognition. *In*: GRAFMAN, J. e SALAZAR, A. M. (Ed.). **Handbook of Clinical Neurology**: Elsevier, 2015. v. 128, p. 579-611.

CROWE, S. F. **The behavioural and emotional complications of traumatic brain injury**. Psychology Press, 2008. 0429235313.

CURTISS, G.; VANDERPLOEG, R. D.; SPENCER, J.; SALAZAR, A. M. Patterns of verbal learning and memory in traumatic brain injury. **J Int Neuropsychol Soc**, 7, n. 5, p. 574-585, Jul 2001.

DE ALMEIDA, C. E.; DE SOUSA FILHO, J. L.; DOURADO, J. C.; GONTIJO, P. A. *et al.* Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. **World Neurosurg**, 87, p. 540-547, Mar 2016.

DE ALMEIDA, C. E. R.; DE SOUSA FILHO, J. L.; DOURADO, J. C.; GONTIJO, P. A. M. *et al.* Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. **World Neurosurgery**, 87, p. 540-547, 2016/03/01/ 2016.

DE OLIVEIRA THAIS, M. E.; CAVALLAZZI, G.; FORMOLO, D. A.; DE CASTRO, L. D. *et al.* Limited predictive power of hospitalization variables for long-term cognitive prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury. **J Neuropsychol**, 8, n. 1, p. 125-139, Mar 2014.

DE SILVA, M. J.; ROBERTS, I.; PEREL, P.; EDWARDS, P. *et al.* Patient outcome after traumatic brain injury in high-, middle-and low-income countries: analysis of data on 8927 patients in 46 countries. **International journal of epidemiology**, 38, n. 2, p. 452-458, 2009.

DEB, S.; LYONS, I.; KOUTZOUKIS, C.; ALI, I. *et al.* Rate of psychiatric illness 1 year after traumatic brain injury. **Am J Psychiatry**, 156, n. 3, p. 374-378, Mar 1999.

- DEWAN, M. C.; RATTANI, A.; GUPTA, S.; BATICULON, R. E. *et al.* Estimating the global incidence of traumatic brain injury. **Journal of neurosurgery**, 130, n. 4, p. 1080-1097, 2018.
- DIAMOND, A. Executive Functions. **Annual Review of Psychology**, 64, n. 1, p. 135-168, 2013/01/03 2013.
- DIAZ, A. P.; SCHWARZBOLD, M. L.; THAIS, M. E.; HOHL, A. *et al.* Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury: a prospective study. **Journal of Neurotrauma**, 29, n. 6, p. 1029-1037, 2012.
- DIKMEN, S. S.; BOMBARDIER, C. H.; MACHAMER, J. E.; FANN, J. R. *et al.* Natural history of depression in traumatic brain injury. **Arch Phys Med Rehabil**, 85, n. 9, p. 1457-1464, Sep 2004.
- DIKMEN, S. S.; CORRIGAN, J. D.; LEVIN, H. S.; MACHAMER, J. *et al.* Cognitive Outcome Following Traumatic Brain Injury. **The Journal of Head Trauma Rehabilitation**, 24, n. 6, p. 430-438, 2009.
- DRAKE, A. I.; GRAY, N.; YODER, S.; PRAMUKA, M. *et al.* Factors predicting return to work following mild traumatic brain injury: a discriminant analysis. **J Head Trauma Rehabil**, 15, n. 5, p. 1103-1112, Oct 2000.
- ENGEL, K.; BANDELOW, B.; GRUBER, O.; WEDEKIND, D. Neuroimaging in anxiety disorders. **Journal of Neural Transmission**, 116, n. 6, p. 703-716, 2009/06/01 2009.
- EYOLFSON, E.; KHAN, A.; MYCHASIUK, R.; LOHMAN, A. W. Microglia dynamics in adolescent traumatic brain injury. **Journal of Neuroinflammation**, 17, n. 1, p. 326, 2020/10/29 2020.
- FABVEDANTAM, A.; ROBERTSON, C. S.; GOPINATH, S. P. Clinical characteristics and temporal profile of recovery in patients with favorable outcomes at 6 months after severe traumatic brain injury. **J Neurosurg**, 129, n. 1, p. 234-240, Jul 2018.
- FANN, J. R.; KATON, W. J.; UOMOTO, J. M.; ESSELMAN, P. C. Psychiatric disorders and functional disability in outpatients with traumatic brain injuries. **Am J Psychiatry**, 152, n. 10, p. 1493-1499, Oct 1995.
- FANN, J. R.; LEONETTI, A.; JAFFE, K.; KATON, W. J. *et al.* Psychiatric illness and subsequent traumatic brain injury: a case control study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 72, n. 5, p. 615-620, May 2002.
- FAUL, M.; WALD, M. M.; XU, L.; CORONADO, V. G. Traumatic brain injury in the United States; emergency department visits, hospitalizations, and deaths, 2002-2006. 2010.
- FERNANDES, D. C. Race, socioeconomic development and the educational stratification process in Brazil. **Research in Social Stratification and Mobility**, 22, p. 365-422, 2004/01/01/ 2004.

FINNANGER, T. G.; SKANDSEN, T.; ANDERSSON, S.; LYDERSEN, S. *et al.* Differentiated patterns of cognitive impairment 12 months after severe and moderate traumatic brain injury. **Brain Inj**, 27, n. 13-14, p. 1606-1616, 2013.

FLANAGAN, S. R.; HIBBARD, M. R.; GORDON, W. A. The impact of age on traumatic brain injury. **Phys Med Rehabil Clin N Am**, 16, n. 1, p. 163-177, Feb 2005.

FRASER, E. E.; DOWNING, M. G.; BIERNACKI, K.; MCKENZIE, D. P. *et al.* Cognitive Reserve and Age Predict Cognitive Recovery after Mild to Severe Traumatic Brain Injury. **J Neurotrauma**, 36, n. 19, p. 2753-2761, Oct 1 2019.

GENNARELLI, T.; GRAHAM, D. Neuropathology. **Textbook of traumatic brain injury**, p. 27-50, 2005.

GOLDSTEIN, D. S. 2 - Stress-induced activation of the sympathetic nervous system. **Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism**, 1, n. 2, p. 253-278, 1987/05/01/ 1987.

GOMEZ-HERNANDEZ, R.; MAX, J. E.; KOSIER, T.; PARADISO, S. *et al.* Social impairment and depression after traumatic brain injury. **Arch Phys Med Rehabil**, 78, n. 12, p. 1321-1326, Dec 1997.

GOULD, K. R.; PONSFORD, J. L.; JOHNSTON, L.; SCHÖNBERGER, M. Relationship between psychiatric disorders and 1-year psychosocial outcome following traumatic brain injury. **J Head Trauma Rehabil**, 26, n. 1, p. 79-89, Jan-Feb 2011.

GOULD, K. R.; PONSFORD, J. L.; SPITZ, G. Association between cognitive impairments and anxiety disorders following traumatic brain injury. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, 36, n. 1, p. 1-14, 2014/01/02 2014.

GOUROVITCH, M. L.; KIRKBY, B. S.; GOLDBERG, T. E.; WEINBERGER, D. R. *et al.* A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. **Neuropsychology**, 14, n. 3, p. 353, 2000.

GRAHAM D.I, G. T. A., McIntosh T.K. Greenfield's Neuropathology. Trauma, Graham D.I, Lantos P.L, editors. Vol. 7. Arnold Publishers; London: 2002. pp. 823–898. In. **Greenfield's Neuropathology**. London: Arnold Publishers, 2002. 823-898 p. (Trauma).

GRANACHER, R. P. Neuropsychiatric and Psychiatric Symptoms after Traumatic Brain Injury. *In: Traumatic Brain Injury: Methods for Clinical and Forensic Neuropsychiatric Assessment*. Third Edition ed. New York: CRC Press, 2015. p. 62-72.

GRONWALL, D.; WRIGHTSON, P. Memory and information processing capacity after closed head injury. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, 44, n. 10, p. 889-895, 1981.

HAMMEKE, T.; GENNARELLI, T. Traumatic brain injury. **Neuropsychiatry**, 2, p. 1149-

1167, 2003.

HARDMAN, J. M.; MANOUKIAN, A. Pathology of head trauma. **Neuroimaging Clinics of North America**, 12, n. 2, p. 175-187, 2002/05/01/ 2002.

HAWRYLUK, G. W. J.; MANLEY, G. T. Chapter 2 - Classification of traumatic brain injury: past, present, and future. *In*: GRAFMAN, J. e SALAZAR, A. M. (Ed.). **Handbook of Clinical Neurology**: Elsevier, 2015. v. 127, p. 15-21.

HELLAWELL, D. J.; TAYLOR, R. T.; PENTLAND, B. Cognitive and psychosocial outcome following moderate or severe traumatic brain injury. **Brain Inj**, 13, n. 7, p. 489-504, Jul 1999.

HILTON, D. The Neuropathology of Traumatic Brain Injury. *In*: THOMAS, E.;SUMMERS, F., *et al* (Ed.). **Traumatic Brain Injury: A Multidisciplinary Approach**. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2020. p. 12-23.

HIMANEN, L.; PORTIN, R.; TENOVUO, O.; TAIMINEN, T. *et al*. Attention and depressive symptoms in chronic phase after traumatic brain injury. **Brain Injury**, 23, n. 3, p. 220-227, 2009/01/01 2009.

HIOTT, D. W.; LABBATE, L. Anxiety disorders associated with traumatic brain injuries. **NeuroRehabilitation**, 17, n. 4, p. 345-355, 2002.

HUME, C. H.; WRIGHT, B. J.; KINSELLA, G. J. Systematic Review and Meta-analysis of Outcome after Mild Traumatic Brain Injury in Older People. **J Int Neuropsychol Soc**, p. 1-20, Jul 27 2021.

JENNETT, B.; BOND, M. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. **The Lancet**, 305, n. 7905, p. 480-484, 1975.

JENNETT, B.; SNOEK, J.; BOND, M. R.; BROOKS, N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 44, n. 4, p. 285-293, 1981.

JOHNSON, V. E.; STEWART, W.; SMITH, D. H. Axonal pathology in traumatic brain injury. **Experimental neurology**, 246, p. 35-43, 2013.

JONES, R.; RIZZO, M. Head trauma and traumatic brain injury. **Rizzo, M., Eslinger. PJ (eds). Principles and Practice of Behavioral Neurology and Neuropsychology. WB Saunders Company Philadelphia**, 6, p. 15-31, 2004.

JORDAN, B. D. The clinical spectrum of sport-related traumatic brain injury. **Nat Rev Neurol**, 9, n. 4, p. 222-230, Apr 2013.

JORGE, R. E.; ROBINSON, R. G.; ARNDT, S. V.; STARKSTEIN, S. E. *et al*. Depression following traumatic brain injury: a 1 year longitudinal study. **Journal of Affective Disorders**, 27, n. 4, p. 233-243, 1993/04/01/ 1993.

JORGE, R. E.; ROBINSON, R. G.; MOSER, D.; TATENO, A. *et al.* Major Depression Following Traumatic Brain Injury. **Archives of General Psychiatry**, 61, n. 1, p. 42-50, 2004.

JORGE, R. E.; ROBINSON, R. G.; STARKSTEIN, S. E.; ARNDT, S. V. Depression and anxiety following traumatic brain injury. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, 5, n. 4, p. 369-374, Fall 1993.

JORGE, R. E.; STARKSTEIN, S. E. Pathophysiologic aspects of major depression following traumatic brain injury. **J Head Trauma Rehabil**, 20, n. 6, p. 475-487, Nov-Dec 2005.

JUENGST, S. B.; KUMAR, R. G.; WAGNER, A. K. A narrative literature review of depression following traumatic brain injury: prevalence, impact, and management challenges. **Psychology research and behavior management**, 10, p. 175-186, 2017.

KALIN, N. H. The Critical Relationship Between Anxiety and Depression. **Am J Psychiatry**, 177, n. 5, p. 365-367, May 1 2020.

KERSEL, D. A.; MARSH, N. V.; HAVILL, J. H.; SLEIGH, J. W. Neuropsychological functioning during the year following severe traumatic brain injury. **Brain injury**, 15, n. 4, p. 283-296, 2001.

KHAKI, D.; HIETANEN, V.; CORELL, A.; HERGÈS, H. O. *et al.* Selection of CT variables and prognostic models for outcome prediction in patients with traumatic brain injury. **Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine**, 29, n. 1, p. 1-9, 2021.

KHOSHYOMN, S.; TRANMER, B. I., 2004, **Diagnosis and management of pediatric closed head injury**. Elsevier. 80-86.

KUSHNER, D. Mild traumatic brain injury: toward understanding manifestations and treatment. **Arch Intern Med**, 158, n. 15, p. 1617-1624, Aug 10-24 1998.

LAMMY, S.; MCCONNELL, R.; KAMEL, M.; RENNIE, I. *et al.* Extradural haemorrhage: is there a role for endovascular treatment? **British Journal of Neurosurgery**, 27, n. 3, p. 383-385, 2013.

LANGLOIS, J. A.; RUTLAND-BROWN, W.; THOMAS, K. E. Traumatic brain injury in the United States; emergency department visits, hospitalizations, and deaths. 2006.

LARKINS, B. The application of the ICF in cognitive-communication disorders following traumatic brain injury. **Semin Speech Lang**, 28, n. 4, p. 334-342, Nov 2007.

LEVIN, H. S.; GROSSMAN, R. G.; KELLY, P. J. Impairment of facial recognition after closed head injuries of varying severity. **Cortex**, 13, n. 2, p. 119-130, 1977.

LEVINE, B.; KOVACEVIC, N.; NICA, E. I.; CHEUNG, G. *et al.* The Toronto traumatic brain

injury study: injury severity and quantified MRI. **Neurology**, 70, n. 10, p. 771-778, Mar 4 2008.

LEZAK, M. D. **Neuropsychological Assessment**. Oxford University Press, 2004. 9780195111217.

LI, G.; HAN, X.; GAO, L.; TONG, W. *et al.* Association of Anxiety and Depressive Symptoms with Memory Function following Traumatic Brain Injury. **Eur Neurol**, 84, n. 5, p. 340-347, 2021.

MAAS, A. I.; LINGSMA, H. F.; ROOZENBEEK, B. Predicting outcome after traumatic brain injury. **Handb Clin Neurol**, 128, p. 455-474, 2015.

MAAS, A. I.; STOCCHETTI, N.; BULLOCK, R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. **The Lancet Neurology**, 7, n. 8, p. 728-741, 2008.

MALLYA, S.; SUTHERLAND, J.; PONGRACIC, S.; MAINLAND, B. *et al.* The Manifestation of Anxiety Disorders after Traumatic Brain Injury: A Review. **Journal of Neurotrauma**, 32, n. 7, p. 411-421, 2015/04/01 2014.

MANGELS, J. A.; CRAIK, F. I.; LEVINE, B.; SCHWARTZ, M. L. *et al.* Effects of divided attention on episodic memory in chronic traumatic brain injury: a function of severity and strategy. **Neuropsychologia**, 40, n. 13, p. 2369-2385, 2002.

MARION, D. W. Evidenced-based guidelines for traumatic brain injuries. **Prog Neurol Surg**, 19, p. 171-196, 2006.

MARQUEZ DE LA PLATA, C. D.; HART, T.; HAMMOND, F. M.; FROL, A. B. *et al.* Impact of age on long-term recovery from traumatic brain injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, 89, n. 5, p. 896-903, 2008.

MARSHALL, L. F.; MARSHALL, S. B.; KLAUBER, M. R.; VAN BERKUM CLARK, M. *et al.* The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. **J neurotrauma**, 9, n. Suppl 1, p. S287-S292, 1992.

MARTINS, E. T.; LINHARES, M. N.; SOUSA, D. S.; SCHROEDER, H. K. *et al.* Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianopolis City. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, 67, n. 1, p. 85-90, 2009.

MAYBERG, H. S. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. **Br Med Bull**, 65, p. 193-207, 2003.

MAZAUX, J. M.; MASSON, F.; LEVIN, H. S.; ALAOUI, P. *et al.* Long-term neuropsychological outcome and loss of social autonomy after traumatic brain injury. **Arch Phys Med Rehabil**, 78, n. 12, p. 1316-1320, Dec 1997.

MCALLISTER, T. W. Neurobiological consequences of traumatic brain injury. **Dialogues in**

clinical neuroscience, 13, n. 3, p. 287-300, 2011.

MCCULLAGH, S.; FEINSTEIN, A. Cognitive changes. *In*: J.M. SILVER, T. W. M., and S.C. Yudofsky (Ed.). **Textbook of Traumatic Brain Injury**. 2nd Edition ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2011. p. 279-294.

MCKEE, A. C.; DANESHVAR, D. H. The neuropathology of traumatic brain injury. **Handbook of clinical neurology**, 127, p. 45-66, 2015.

MCKENNA, K.; COOKE, D. M.; FLEMING, J.; JEFFERSON, A. *et al.* The incidence of visual perceptual impairment in patients with severe traumatic brain injury. **Brain Inj**, 20, n. 5, p. 507-518, May 2006.

MCKENZIE, D. P.; DOWNING, M. G.; PONSFORD, J. L. Key Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) items associated with DSM-IV depressive and anxiety disorder 12-months post traumatic brain injury. **J Affect Disord**, 236, p. 164-171, Aug 15 2018.

MCMILLAN, T.; WILSON, L.; PONSFORD, J.; LEVIN, H. *et al.* The Glasgow Outcome Scale — 40 years of application and refinement. **Nature Reviews Neurology**, 12, n. 8, p. 477-485, 2016/08/01 2016.

MENON, D. K.; SCHWAB, K.; WRIGHT, D. W.; MAAS, A. I. Position statement: definition of traumatic brain injury. **Arch Phys Med Rehabil**, 91, n. 11, p. 1637-1640, Nov 2010.

MILLAR, K.; NICOLL, J. A.; THORNHILL, S.; MURRAY, G. D. *et al.* Long term neuropsychological outcome after head injury: relation to APOE genotype. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 74, n. 8, p. 1047-1052, Aug 2003.

MIOTTO, E. C.; SATO, J.; LUCIA, M.; CAMARGO, C. H. *et al.* Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 32, p. 279-282, 2010.

NELSON, L. D.; RANSON, J.; FERGUSON, A. R.; GIACINO, J. *et al.* Validating Multidimensional Outcome Assessment Using the TBI Common Data Elements: An Analysis of the TRACK-TBI Pilot Sample. **J Neurotrauma**, 34, n. 22, p. 3158-3172, Jun 8 2017.

NG, S. Y.; LEE, A. Y. W. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, 13, 2019-November-27 2019. Review.

NOLAN, S. Traumatic Brain Injury: A Review. **Critical Care Nursing Quarterly**, 28, n. 2, 2005.

NORTON, R.; KOBUSINGYE, O. Injuries. **New England Journal of Medicine**, 368, n. 18, p. 1723-1730, 2013.

OLVER, J. H.; PONSFORD, J. L.; CURRAN, C. A. Outcome following traumatic brain injury:

- a comparison between 2 and 5 years after injury. **Brain Inj**, 10, n. 11, p. 841-848, Nov 1996.
- OSBORN, A. G.; BLASER, S. I.; SALZMAN, K. L.; COOPER, J. A. *et al.* **Brain: Top 100 Diagnoses**. Amirsys, 2002. 0721697089.
- OSBORN, A. J.; MATHIAS, J. L.; FAIRWEATHER-SCHMIDT, A. K. Depression following adult, non-penetrating traumatic brain injury: a meta-analysis examining methodological variables and sample characteristics. **Neurosci Biobehav Rev**, 47, p. 1-15, Nov 2014.
- OZBUDAK DEMIR, S.; GÖRGÜLÜ, G.; KÖSEOĞLU, F. Comparison of rehabilitation outcome in patients with aphasic and non-aphasic traumatic brain injury. **J Rehabil Med**, 38, n. 1, p. 68-71, Jan 2006.
- PAN, Z.; PARK, C.; BRIETZKE, E.; ZUCKERMAN, H. *et al.* Cognitive impairment in major depressive disorder. **CNS Spectrums**, 24, n. 1, p. 22-29, 2018.
- PAULA, J. J. d.; MIRANDA, D. M.; NICOLATO, R.; MORAES, E. N. d. *et al.* Verbal learning on depressive pseudodementia: accentuate impairment of free recall, moderate on learning processes, and spared short-term and recognition memory. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, 71, p. 596-599, 2013.
- PEETERS, W.; VAN DEN BRANDE, R.; POLINDER, S.; BRAZINOVA, A. *et al.* Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. **Acta neurochirurgica**, 157, n. 10, p. 1683-1696, 2015a.
- PEETERS, W.; VAN DEN BRANDE, R.; POLINDER, S.; BRAZINOVA, A. *et al.* Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. **Acta Neurochirurgica**, 157, n. 10, p. 1683-1696, 2015/10/01 2015b.
- PETERS, R. Ageing and the brain. **Postgraduate medical journal**, 82, n. 964, p. 84-88, 2006.
- PONCE, F. A.; LOZANO, A. M. Highly cited works in neurosurgery. part ii: the citation classics: A review. **Journal of neurosurgery**, 112, n. 2, p. 233-246, 2010.
- PONSFORD, J.; ALWAY, Y.; GOULD, K. R. Epidemiology and Natural History of Psychiatric Disorders After TBI. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, 30, n. 4, p. 262-270, 2018/10/01 2018.
- PONSFORD, J.; DRAPER, K.; SCHÖNBERGER, M. Functional outcome 10 years after traumatic brain injury: its relationship with demographic, injury severity, and cognitive and emotional status. **J Int Neuropsychol Soc**, 14, n. 2, p. 233-242, Mar 2008.
- PONSFORD, J.; WILLMOTT, C. Rehabilitation of Nonspatial Attention. 2004.
- PROLI, G.; HAN, X.; GAO, L.; TONG, W. *et al.* Association of Anxiety and Depressive Symptoms with Memory Function following Traumatic Brain Injury. **European Neurology**, 84, n. 5, p. 340-347, 2021.

RABINOWITZ, A. R.; LEVIN, H. S. Cognitive Sequelae of Traumatic Brain Injury. **Psychiatric Clinics**, 37, n. 1, p. 1-11, 2014.

RAO, V.; LYKETSOS, C. G. Psychiatric aspects of traumatic brain injury. **Psychiatric Clinics**, 25, n. 1, p. 43-69, 2002.

RAPOPORT, M. J. Depression Following Traumatic Brain Injury. **CNS Drugs**, 26, n. 2, p. 111-121, 2012/02/01 2012.

RAPOPORT, M. J.; MCCULLAGH, S.; SHAMMI, P.; FEINSTEIN, A. Cognitive Impairment Associated With Major Depression Following Mild and Moderate Traumatic Brain Injury. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, 17, n. 1, p. 61-65, 2005/02/01 2005.

REY, A. **Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes**. Editions du centre de psychologie appliquée, 1959.

RISDALL, J. E.; MENON, D. K. Traumatic brain injury. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, 366, n. 1562, p. 241-250, 2011.

ROGERS, J. M.; READ, C. A. Psychiatric comorbidity following traumatic brain injury. **Brain Injury**, 21, n. 13-14, p. 1321-1333, 2007/01/01 2007.

ROHLING, M. L.; GREEN, P.; ALLEN III, L. M.; IVERSON, G. L. Depressive symptoms and neurocognitive test scores in patients passing symptom validity tests. **Archives of Clinical Neuropsychology**, 17, n. 3, p. 205-222, 2002.

ROOZENBEEK, B.; MAAS, A. I.; MENON, D. K. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. **Nature Reviews Neurology**, 9, n. 4, p. 231-236, 2013.

ROOZENBEEK, B.; MAAS, A. I.; MENON, D. K. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. **Nat Rev Neurol**, 9, n. 4, p. 231-236, Apr 2013.

ROSENTHAL, M.; CHRISTENSEN, B. K.; ROSS, T. P. Depression following traumatic brain injury. **Arch Phys Med Rehabil**, 79, n. 1, p. 90-103, Jan 1998.

RUBIANO, A. M.; CARNEY, N.; CHESNUT, R.; PUYANA, J. C. Global neurotrauma research challenges and opportunities. **Nature**, 527, n. 7578, p. S193-S197, 2015.

RUET, A.; BAYEN, E.; JOURDAN, C.; GHOUT, I. *et al.* A Detailed Overview of Long-Term Outcomes in Severe Traumatic Brain Injury Eight Years Post-injury. **Front Neurol**, 10, p. 120, 2019.

RUSSELL, W. R.; SMITH, A. Post-traumatic amnesia in closed head injury. **Arch Neurol**, 5, p. 4-17, Jul 1961.

SAATMAN, K. E.; DUHAIME, A.-C.; BULLOCK, R.; MAAS, A. I. R. *et al.* Classification of

traumatic brain injury for targeted therapies. **Journal of neurotrauma**, 25, n. 7, p. 719-738, 2008.

SATZ, P.; FORNEY, D. L.; ZAUCHA, K.; ASARNOW, R. R. *et al.* Depression, cognition, and functional correlates of recovery outcome after traumatic brain injury. **Brain Inj**, 12, n. 7, p. 537-553, Jul 1998.

SATZ, P.; ZAUCHA, K.; FORNEY, D. L.; MCCLEARY, C. *et al.* Neuropsychological, psychosocial and vocational correlates of the Glasgow Outcome Scale at 6 months post-injury: a study of moderate to severe traumatic brain injury patients. **Brain Inj**, 12, n. 7, p. 555-567, Jul 1998.

SCHEIBEL, R. S.; NEWSOME, M. R.; STEINBERG, J. L.; PEARSON, D. A. *et al.* Altered brain activation during cognitive control in patients with moderate to severe traumatic brain injury. **Neurorehabil Neural Repair**, 21, n. 1, p. 36-45, Jan-Feb 2007.

SCHÖNBERGER, M.; PONSFORD, J. The factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in individuals with traumatic brain injury. **Psychiatry Research**, 179, n. 3, p. 342-349, 2010/10/30/ 2010.

SCHRETLEN, D. J.; SHAPIRO, A. M. A quantitative review of the effects of traumatic brain injury on cognitive functioning. **Int Rev Psychiatry**, 15, n. 4, p. 341-349, Nov 2003.

SCHWARZBOLD, M.; DIAZ, A.; MARTINS, E. T.; RUFINO, A. *et al.* Psychiatric disorders and traumatic brain injury. **Neuropsychiatric disease and treatment**, 2008.

SEEL, R. T.; KREUTZER, J. S.; ROSENTHAL, M.; HAMMOND, F. M. *et al.* Depression after traumatic brain injury: a National Institute on Disability and Rehabilitation Research Model Systems multicenter investigation. **Arch Phys Med Rehabil**, 84, n. 2, p. 177-184, Feb 2003.

SELASSIE, A. W.; ZALOSHINJA, E.; LANGLOIS, J. A.; MILLER, T. *et al.* Incidence of long-term disability following traumatic brain injury hospitalization, United States, 2003. **J Head Trauma Rehabil**, 23, n. 2, p. 123-131, Mar-Apr 2008.

SIEDLER, D. G.; CHUAH, M. I.; KIRKCALDIE, M. T.; VICKERS, J. C. *et al.* Diffuse axonal injury in brain trauma: insights from alterations in neurofilaments. **Frontiers in cellular neuroscience**, 8, p. 429, 2014.

SIGURDARDOTTIR, S.; ANDELIC, N.; ROE, C.; SCHANKE, A.-K. Cognitive recovery and predictors of functional outcome 1 year after traumatic brain injury. **Journal of the International Neuropsychological Society**, 15, n. 5, p. 740-750, 2009.

SIGURDARDOTTIR, S.; ANDELIC, N.; WEHLING, E.; ROE, C. *et al.* Neuropsychological functioning in a national cohort of severe traumatic brain injury: demographic and acute injury-related predictors. **J Head Trauma Rehabil**, 30, n. 2, p. E1-12, Mar-Apr 2015.

SILVER, J. M.; MCALLISTER, T. W.; ARCINIEGAS, D. B. **Textbook of traumatic brain injury**. American Psychiatric Pub, 2018. 1615372474.

SKANDSEN, T.; FINNANGER, T. G.; ANDERSSON, S.; LYDERSEN, S. *et al.* Cognitive impairment 3 months after moderate and severe traumatic brain injury: a prospective follow-up study. **Arch Phys Med Rehabil**, 91, n. 12, p. 1904-1913, Dec 2010.

SMITH, D. H.; HICKS, R.; POVLISHOCK, J. T. Therapy development for diffuse axonal injury. **J Neurotrauma**, 30, n. 5, p. 307-323, Mar 1 2013.

SPITZ, G.; PONSFORD, J. L.; RUDZKI, D.; MALLER, J. J. Association between cognitive performance and functional outcome following traumatic brain injury: A longitudinal multilevel examination. **Neuropsychology**, 26, n. 5, p. 604-612, 2012.

SPITZ, G.; SCHÖNBERGER, M.; PONSFORD, J. The relations among cognitive impairment, coping style, and emotional adjustment following traumatic brain injury. **J Head Trauma Rehabil**, 28, n. 2, p. 116-125, Mar-Apr 2013.

STAFF, R. T.; MURRAY, A. D.; DEARY, I. J.; WHALLEY, L. J. What provides cerebral reserve? **Brain**, 127, n. Pt 5, p. 1191-1199, May 2004.

STENBERG, M.; GODBOLT, A. K.; NYGREN DE BOUSSARD, C.; LEVI, R. *et al.* Cognitive Impairment after Severe Traumatic Brain Injury, Clinical Course and Impact on Outcome: A Swedish-Icelandic Study. **Behavioural Neurology**, 2015, p. 680308, 2015/12/09 2015.

STEWART, K. A.; KENNEDY, R.; NOVACK, T. A.; CROWE, M. *et al.* The Role of Cognitive Reserve in Recovery From Traumatic Brain Injury. **J Head Trauma Rehabil**, 33, n. 1, p. E18-e27, Jan/Feb 2018.

STRAUSS, E.; SHERMAN, E. M.; SPREEN, O. **A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary**. American chemical society, 2006. 0195159578.

STUSS, D. T. Traumatic brain injury: relation to executive dysfunction and the frontal lobes. **Curr Opin Neurol**, 24, n. 6, p. 584-589, Dec 2011.

SUMOWSKI, J. F.; CHIARAVALLOTI, N.; KRCH, D.; PAXTON, J. *et al.* Education attenuates the negative impact of traumatic brain injury on cognitive status. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, 94, n. 12, p. 2562-2564, 2013.

TATE, R. L.; LULHAM, J. M.; BROE, G. A.; STRETTLES, B. *et al.* Psychosocial outcome for the survivors of severe blunt head injury: the results from a consecutive series of 100 patients. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, 52, n. 10, p. 1128-1134, 1989.

TEASDALE, G.; JENNETT, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. **Lancet**, 2, n. 7872, p. 81-84, Jul 13 1974.

THORNHILL, S.; TEASDALE, G. M.; MURRAY, G. D.; MCEWEN, J. *et al.* Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. **BMJ**, 320, n. 7250, p. 1631-1635, 2000.

TOKORO, K.; NAKAJIMA, F.; YAMATAKI, A. Acute spontaneous subdural hematoma of arterial origin. **Surgical neurology**, 29, n. 2, p. 159-163, 1988.

TSAOUSIDES, T.; GORDON, W. A. Cognitive rehabilitation following traumatic brain injury: assessment to treatment. **Mt Sinai J Med**, 76, n. 2, p. 173-181, Apr 2009.

TSENG, W. C.; SHIH, H. M.; SU, Y. C.; CHEN, H. W. *et al.* The association between skull bone fractures and outcomes in patients with severe traumatic brain injury. **J Trauma**, 71, n. 6, p. 1611-1614; discussion 1614, Dec 2011.

TUBBS, R. S.; SHOJA, M. M.; LOUKAS, M.; OAKES, W. J. *et al.* William Henry Battle and Battle's sign: mastoid ecchymosis as an indicator of basilar skull fracture: Historical vignette. **Journal of neurosurgery**, 112, n. 1, p. 186-188, 2010.

VAN REEKUM, R.; BOLAGO, I.; FINLAYSON, M. A.; GARNER, S. *et al.* Psychiatric disorders after traumatic brain injury. **Brain Inj**, 10, n. 5, p. 319-327, May 1996.

VANDERPLOEG, R. D.; CURTISS, G.; BELANGER, H. G. Long-term neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury. **J Int Neuropsychol Soc**, 11, n. 3, p. 228-236, May 2005.

WECHSLER, D. **Wechsler memory scale (WMS-III)**. Psychological Corporation San Antonio, TX, 1997.

WECHSLER, D. WAIS-III: escala de inteligência Wechsler para adultos. **São Paulo: Casa do Psicólogo**, 271, 2004.

WHELAN-GOODINSON, R.; PONSFORD, J.; SCHÖNBERGER, M. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale to assess depression and anxiety following traumatic brain injury as compared with the Structured Clinical Interview for DSM-IV. **J Affect Disord**, 114, n. 1-3, p. 94-102, Apr 2009.

WHITENECK, G. G.; GERHART, K. A.; CUSICK, C. P. Identifying environmental factors that influence the outcomes of people with traumatic brain injury. **J Head Trauma Rehabil**, 19, n. 3, p. 191-204, May-Jun 2004.

WHITNALL, L.; MCMILLAN, T. M.; MURRAY, G. D.; TEASDALE, G. M. Disability in young people and adults after head injury: 5-7 year follow up of a prospective cohort study. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, 77, n. 5, p. 640-645, 2006.

WHYTE, M.; SUMMERS, F. Assessment of Cognition and Capacity. *In*: WHITFIELD, P. C.; WELBOURNE, J., *et al* (Ed.). **Traumatic Brain Injury - A Multidisciplinary Approach** England: Cambridge University Press, 2020. p. 275-289.

WILKINS, T. E.; BEERS, S. R.; BORRASSO, A. J.; BROOKS, J. *et al.* Favorable Functional Recovery in Severe Traumatic Brain Injury Survivors beyond Six Months. **Journal of neurotrauma**, 36, n. 22, p. 3158-3163, 2019.

WILLIAMS, W. H.; EVANS, J. J.; NEEDHAM, P.; WILSON, B. A. Neurological, cognitive and attributional predictors of posttraumatic stress symptoms after traumatic brain injury. **J Trauma Stress**, 15, n. 5, p. 397-400, Oct 2002.

WILLMOTT, C.; PONSFORD, J.; HOCKING, C.; SCHÖNBERGER, M. Factors contributing to attentional impairments after traumatic brain injury. **Neuropsychology**, 23, n. 4, p. 424-432, Jul 2009.

WILSON, L.; HORTON, L.; KUNZMANN, K.; SAHAKIAN, B. J. *et al.* Understanding the relationship between cognitive performance and function in daily life after traumatic brain injury. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 92, n. 4, p. 407-417, 2021.

WOO, Y. S.; ROSENBLAT, J. D.; KAKAR, R.; BAHK, W.-M. *et al.* Cognitive Deficits as a Mediator of Poor Occupational Function in Remitted Major Depressive Disorder Patients. **Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology**, 14, n. 1, p. 1-16, 2016.

WOOD, R. L.; RUTTERFORD, N. A. Demographic and cognitive predictors of long-term psychosocial outcome following traumatic brain injury. **J Int Neuropsychol Soc**, 12, n. 3, p. 350-358, May 2006.

WOOD, R. L. I.; RUTTERFORD, N. A. Long-term effect of head trauma on intellectual abilities: a 16-year outcome study. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, 77, n. 10, p. 1180-1184, 2006.

ZEC, R. F.; ZELLERS, D.; BELMAN, J.; MILLER, J. *et al.* Long-term consequences of severe closed head injury on episodic memory. **J Clin Exp Neuropsychol**, 23, n. 5, p. 671-691, Oct 2001.

ANEXO A – ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO (HADS)

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A (1) Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

D (2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
- 1 () Não tanto quanto antes
- 2 () Só um pouco
- 3 () Já não sinto mais prazer em nada

A (3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de um jeito muito forte
- 2 () Sim, mas não tão forte
- 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0 () Não sinto nada disso

D (4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Atualmente um pouco menos
- 2 () Atualmente bem menos
- 3 () Não consigo mais

A (5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Raramente

D (6) Eu me sinto alegre:

- 0 () A maior parte do tempo
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

A (7) Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado:

- 0 () Sim, quase sempre
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

D (8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3 () Quase sempre
- 2 () Muitas vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

A (9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0 () Nunca
- 1 () De vez em quando
- 2 () Muitas vezes
- 3 () Quase sempre

D (10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3 () Completamente
- 2 () Não estou mais me cuidando como deveria
- 1 () Talvez não tanto quanto antes
- 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

A (11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

D (12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Um pouco menos do que antes
- 2 () Bem menos do que antes
- 3 () Quase nunca

A (13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
- 2 () Várias vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Não sinto isso

D (14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- 0 () Quase sempre
- 1 () Várias vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Quase nunca

ANEXO B – PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS

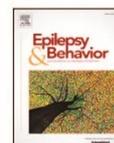
Epilepsy & Behavior 112 (2020) 107453



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh



How predictable is cognitive performance in Brazilian patients with pharmaco-resistant mesial temporal lobe epilepsy?



Helena Dresch Vascounto^{a,b}, Maria Emília de Oliveira Thais^c, Camila Osório^c, Hiago Murilo Melo^{a,b}, Maria Luiza Benevides^a, Wuilker Knoner Campos^{a,b}, Ricardo Guarnieri^{a,c,d}, Jean Costa Nunes^a, Katia Lin^{a,c,e,f}, Roger Walz^{a,b,c,e,f,*}

^a Applied Neuroscience Center (CeNAp), Department of Clinical Medicine, University Hospital - UFSC (HU - UFSC), Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^b Graduate Program in Neuroscience, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^c Graduate Program in Medical Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^d Psychiatry Unit, Department of Clinical Medicine, University Hospital - UFSC (HU - UFSC), Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^e Epilepsy Center of Santa Catarina (CEPESC), Department of Clinical Medicine, University Hospital - UFSC (HU - UFSC), Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^f Neurology Unit, Department of Clinical Medicine, University Hospital - UFSC (HU - UFSC), Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 June 2020

Revised 26 August 2020

Accepted 27 August 2020

Available online xxxx

Keywords:

Cognitive prognosis

Refractory epilepsy

Cognitive performance

Cognitive impairment

ABSTRACT

Objective: The objective of the study was to investigate the independent association between clinical, demographic, psychiatric, radiologic, electrophysiological, and pharmacologic variables and cognitive performance of Brazilian patients with pharmaco-resistant mesial temporal lobe epilepsy (MTLE).

Methods: Ninety-three patients with pharmaco-resistant MTLE related to hippocampal sclerosis (HS) were included in the study. Multiple linear regressions were done to identify predictor variables for 24 cognitive tests. Independent variables analyzed were sex, hand dominance, age, years of education, marital status, work activity, history for an initial precipitant injury (IPI), family history of epilepsy, lesion side, antiseizure medication (ASM) treatment type, ASM serum levels, benzodiazepine (BDZ) treatment, age at epilepsy onset, disease duration, monthly frequency of seizures, and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) scores.

Results: Years of education was an independent and positive predictor in 22 of the 24 cognitive tests evaluated. Male sex was also a positive predictor of one cognitive test. Variables negatively associated with cognitive performance were left side lesion (10 tests), disease duration (5 tests), polytherapy (3 tests), ASM serum levels (3 tests), and BDZ treatment or not working (1 test each). The regression model explained between 6% and 44% of the cognitive test scores variation.

Significance: In Brazilian patients with pharmaco-resistant MTLE-HS, up to 44% of cognitive test scores variation is predictable by clinical, demographic, psychiatric, radiologic, electrophysiology, and pharmacological variables. The identification of predictors of cognitive performance may be helpful for better planning of patient care.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Epilepsy affects 65 million people worldwide and accounts for 1% of the global burden of disease [1]. The prevalence of epilepsy is 5 to 10 cases per 1000 inhabitants in developed countries and maybe even higher in resource-poor countries [2,3]. In Brazil, a prevalence study of epilepsy shows a rate of 9.2 cases per 1000 inhabitants [4]. Studies suggest that a higher prevalence of epilepsy in resource-poor countries could be associated with increased parasitic and infectious diseases, inadequate health services, treatment gap, or poor sociodemographic

conditions [2,3]. Investigation of factors influencing the prognosis is useful to improve the patient's care and quality of life [5].

Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is the most common form of epilepsy, often pharmaco-resistant and surgically treated [6]. Hippocampal sclerosis (HS) is the most common pathological substrate of MTLE, although abnormalities can also extend to other limbic system structures, extramesial temporal lobe, subcortical, and extratemporal lobe regions [7,8]. Because of the implications of mesial temporal lobe (MTL) structures for memory consolidation, memory impairment has been considered the core deficit observed in patients [9,10]. Studies with temporal lobe epilepsy (TLE) support the material-specific model of memory, suggesting that the left temporal lobe (language-dominant) mediates verbal memories, while the right temporal lobe mediates nonverbal memories [11,12]. Castro and colleagues [13] reported that profiles of selective verbal and nonverbal memory deficits are highly

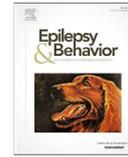
* Corresponding author at: Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, 3rd andar, Universidade Federal de Santa Catarina, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina CEP 88.040-970, Brazil.

E-mail addresses: rogerwalz@hotmail.com, roger.walz@ufsc.br (R. Walz).



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh

Clinical Research

Ictal fear is associated with anxiety symptoms and interictal dysphoric disorder in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy



Hiago Murilo Melo ^{a,b,1}, Ricardo Guarnieri ^{a,c,d}, Helena Dresch Vasco ^{a,b}, Douglas Afonso Formolo ^{a,b}, Cristiane Ribeiro de Carvalho ^{a,b,2}, Wuilker Knoner Campos ^{c,f,g}, Daniel Santos Sousa ^{c,f,g}, Sasha Dionisio ^h, Peter Wolf ^{i,j}, Katia Lin ^{a,c,i,k}, Roger Walz ^{a,b,c,i,k,*}

^a Applied Neuroscience Center (CeNAp), Department of Clinical Medicine, University Hospital - UFSC (HU - UFSC), Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^b Graduate Program in Neuroscience, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^c Graduate Program in Medical Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^d Psychiatry Unit, Department of Clinical Medicine, Department of Clinical Medicine, University Hospital - UFSC (HU - UFSC), Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^e Neuron Dor Clinic, Florianópolis, SC, Brazil

^f Neuron Institute, Baía Sul Medical Center, Florianópolis, SC, Brazil

^g Neurosurgery Division, Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, SC, Brazil

^h Advanced Epilepsy Unit, Mater Centre for Neurosciences, Brisbane, Australia

ⁱ Epilepsy Center of Santa Catarina (CEPESC), Department of Clinical Medicine, University Hospital - UFSC (HU - UFSC), Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

^j Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark

^k Neurology Unit, Department of Clinical Medicine, University Hospital - UFSC (HU - UFSC), Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 July 2020

Revised 25 September 2020

Accepted 2 October 2020

Available online 18 December 2020

Keywords:

Ictal fear

Temporal lobe epilepsy

Anxiety

Depression

Interictal dysphoric disorder

ABSTRACT

Interictal dysphoric disorder (IDD) is a poorly understood psychiatric disorder of epilepsy patients. Interictal dysphoric disorder is characterized by depressive, somatoform, and affective symptoms observed in up to 5.9% of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS). This study aimed to evaluate the association between ictal fear (IF) and the psychiatric symptoms and diagnosis in MTLE-HS patients. We included 116 (54.3% male) consecutive adult patients (36 ± 11 years) with MTLE-HS. Anxiety and depression symptoms were evaluated by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the psychiatric diagnosis were according to Fourth Edition of the Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). The independent association between the occurrence of IF aura and the psychiatric diagnosis was determined by binary regression. When compared to those with other auras or without aura, patients reporting IF have higher HADS anxiety, but not HADS depression, scores. Ictal fear was independently associated with the diagnosis of interictal dysphoric disorder (OR, CI 95% = 7.6, 1.3–43.2, $p = 0.02$), but not with the diagnosis of anxiety (OR, CI 95% = 0.72, 0.08–6.0, $p = 0.73$), depression (OR, CI 95% = 0.94, 0.19–4.8, $p = 0.94$) or psychotic disorders ($p = 0.99$). Only patients with drug-resistant MTLE-HS were included and the small number of cases with DD diagnosis in the sample. In MTLE-HS patients, the occurrence of IF is associated with higher levels of anxiety symptoms and IDD. The results provide insights about fear-related neural network connections with anxiety symptoms and the IDD in MTLE-HS.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Fear is a very distinct and recognized emotion caused by the exposure to real or imagined threats [1,2]. The fear response represents a quick repertoire of visceromotor, neuroendocrine, and behavioral mechanisms ("fight or flight") to the aversive stimuli [3–5]. The limbic system is well recognized as a network of brain structures coordinating such responses [5,6]. The wider fear

* Corresponding author at: Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, 3rd andar, Universidade Federal de Santa Catarina, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina CEP 88.040-970, Brazil.

E-mail address: rogerwalz@hotmail.com (R. Walz).

¹ ORCID: 0000-0002-8152-7773.

² ORCID: 0000-0002-4435-6768.

³ ORCID: 0000-0002-9875-6687.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107548>

1525-5050/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Clinical Neurology and Neurosurgery
GCS-Pupil Score and the Hospital Mortality in Severe Traumatic Brain Injury: Analysis of 1066 Brazilian Patients
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Full Length Article
Keywords:	Mortality; Prognosis; Traumatic Brain Injury
Corresponding Author:	Roger Walz, M.D., Ph.D. Federal University of Santa Catarina Florianópolis, BRAZIL
First Author:	Melina Moré Bertotti, PhD
Order of Authors:	Melina Moré Bertotti, PhD Evandro Tostes Martins, MSc Fernando Zanela Areas Helena Dresch Vascounto, MSc Norma Beatriz Rangel, MSc Hiago Murilo Melo, MSc Katia Lin, PhD Emil Kupek, PhD Felipe Dal Pizzol, PhD Alexandra J Golby, PhD Roger Walz, Ph.D.
Abstract:	<p>Objective: We evaluated the accuracy of the Glasgow Coma Scale score and pupillary response (GCS-P) as a prognostic index to predict hospital mortality in Brazilian patients with severe traumatic brain injury (TBI) and compared it with a model combining GCS-P with clinical and radiological prognostic factors.</p> <p>Methods: Data from 1066 patients with severe TBI from five previous prospective studies were analyzed. We determined the association between the hospital mortality and the combination of the variables GCS, pupil reactivity, age, glucose levels, Cranial Computed Tomography (Marshall classification and presence of traumatic subarachnoid hemorrhage), or the GCS-P score by multivariate binary logistic regression. Classification performance of the prognostic models were determined by the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) with a 95% confidence interval (CI).</p> <p>Results: Eighty-five percent (n=908) of patients were men, the mean age was 35 years, and the overall hospital mortality was 32.8%. The AUROC was 0.73 (95% CI 0.70-0.77) for the model using GCS-P score and 0.80 (95% CI 0.77-0.83) for the model including clinical and radiological variables. The GCS-P score showed a similar accuracy to predict the mortality of patients with severe TBI derived from the International Mission for Prognosis and Clinical Trials in TBI (IMPACT) and the Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury (CRASH) studies.</p> <p>Conclusion: Our results support the external validation of GCS-P to predict hospital mortality. The predictive value of GCS-P for long-term mortality, functional and neuropsychiatric outcome in Brazilian patients with mild, moderate, and severe TBI deserve further investigations.</p>
Suggested Reviewers:	