



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

MARCELO LIBORIO SCHWARZBOLD

**VALIDADE E UTILIDADE DIAGNÓSTICA DE ESCALAS DE
AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO E TESTES
NEUROPSICOLÓGICOS NOS PRINCIPAIS TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS APÓS TRAUMATISMO
CRANIOENCEFÁLICO GRAVE**

Florianópolis
2014

MARCELO LIBORIO SCHWARZBOLD

**VALIDADE E UTILIDADE DIAGNÓSTICA DE ESCALAS DE
AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO E TESTES
NEUROPSICOLÓGICOS NOS PRINCIPAIS TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS APÓS TRAUMATISMO
CRANIOENCEFÁLICO GRAVE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Roger Walz

Florianópolis
2014

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

SCHWARZBOLD, MARCELO LIBORIO
VALIDADE E UTILIDADE DIAGNÓSTICA DE ESCALAS DE AVALIAÇÃO
DE DEPRESSÃO E TESTES NEUROPSICOLÓGICOS NOS PRINCIPAIS
TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS APÓS TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO
GRAVE / MARCELO LIBORIO SCHWARZBOLD ; orientador, Roger
Walz - Florianópolis, SC, 2014.
133 p.

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

Inclui referências

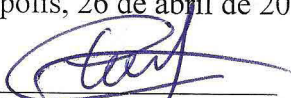
1. Neurociências. 2. Traumatismo cranioencefálico
(TCE). 3. Depressão. 4. Alteração de personalidade. 5.
Testes neuropsicológicos. I. Walz, Roger. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Neurociências. III. Título.

MARCELO LIBORIO SCHWARZBOLD

**“VALIDADE E UTILIDADE DIAGNÓSTICA DE
ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO E TESTES
NEUROPSICOLÓGICOS NOS PRINCIPAIS
TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS APÓS
TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO GRAVE”.**

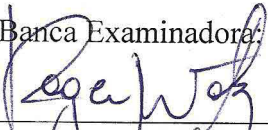
Esta tese foi julgada e aprovada para a obtenção do Grau de
Doutor em Neurociências na área de Neuropsicobiologia no
Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade
Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 26 de abril de 2014.




Prof. Rodrigo Bairy Leal
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:




Prof. Roger Walz
Orientador – UFSC



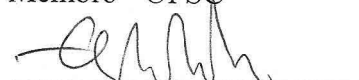
Pós.Doc. Alexandre A. Hoeller
Membro - UFSC



Prof. Ana L. S. Rodrigues
Membro - UFSC



Prof. Cristiane Ritter
Membro da Banca Externo



Prof. Eliseu Paglioli Neto
Membro da Banca Externo



Prof. Ricardo Guarnieri
Membro - UFSC

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes e seus familiares. Participar do estudo apesar do fardo da doença foi um ato desprendimento que os números não foram capazes de refletir.

Agradeço a minha família. Meu filho Benjamin, minha esposa Lia, meus pais Guido e Maria Salete, e meu irmão Fred. Nos momentos de cansaço e apreensão, foram eles que me sustentaram.

Agradeço ao professor Roger Walz. Sua paixão pela ciência foi uma fonte de entusiasmo e confiança. Um aluno não poderia desejar um melhor mestre.

Agradeço a todos os colegas de pesquisa, muitos já doutores, outros professores, em especial ao Alexandre Paim Diaz e à Maria Emilia Thais, protagonistas em todas as etapas do projeto e merecedores de todos os créditos. Também ao Paulo Alexandre de Oliveira, João Carlos Xikota, Alexandre Hoeller, Marcelo Duzzioni, Rui Prediger, Ana Lúcia Rodrigues, Emil Kupek, Ricardo Guarnieri, Filipe Matheus, Alexandre Hohl, Roseli Schmoeller, Carla Pauli e Gisele Cavallazzi.

Agradeço às instituições e aos órgãos que de uma maneira ou de outra oportunizaram a realização do trabalho: Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-graduação em Neurociências, Hospital Universitário, Departamento de Farmacologia, Departamento de Bioquímica, Hospital Governador Celso Ramos, Instituto São José, CNPq, CAPES e FAPESC.

“As aparências para a mente são de quatro tipos. As coisas ou são o que parecem ser, ou não são, nem parecem ser; ou são e não parecem ser; ou não são, mas parecem ser. Posicionar-se corretamente frente a todos esses casos é a tarefa do homem sábio.”

Epictetus, Século II d. C.

RESUMO

Introdução: o traumatismo cranioencefálico (TCE) grave é uma importante causa de morbidade e mortalidade. Transtornos cognitivos e psiquiátricos são frequentes em sobreviventes de TCE grave, principalmente depressão e alteração de personalidade. Poucos estudos investigaram o valor de testes psicométricos para o rastreamento e o auxílio diagnóstico desses transtornos. **Objetivos:** definir o valor de testes psicométricos no rastreamento e no auxílio diagnóstico da depressão e alteração de personalidade após TCE grave. **Metodologia:** 46 pacientes consecutivamente hospitalizados por TCE grave realizaram avaliação psiquiátrica e neuropsicológica na fase crônica do trauma. O diagnóstico de depressão foi definido pela Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do Eixo I do DSM-IV (SCID-I) e o diagnóstico de alteração de personalidade foi feito de acordo com a 4ª edição revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR). Os seguintes instrumentos foram aplicados: Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D); Inventário de Depressão de Beck (BDI); Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS); teste de fluência verbal; testes de Vocabulário, Semelhanças, Dígitos e Cubos da 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos (WAIS-III); testes de memória lógica e reprodução visual da 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler (WMS-III); e Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey (RAVLT). Foi feita uma análise de característica de operação do receptor (ROC) utilizando os testes psicométricos como variáveis preditoras e os diagnósticos psiquiátricos como variáveis de desfecho. **Resultados:** todas as escalas de avaliação de depressão demonstraram capacidade discriminativa para depressão, mas não para alteração de personalidade, enquanto que vários testes neuropsicológicos tiveram capacidade discriminativa para alteração de personalidade. Para a HAM-D, com o desfecho depressão, a área sob a curva (AUC) foi 0,89 com sensibilidade de 92,9% e especificidade 78,1% no ponto de corte ótimo; para a BDI a AUC foi 0,946 com sensibilidade 92,3% e especificidade 96,7%; e para a HADS a AUC foi 0,947 com sensibilidade 100% e especificidade 80,7%. Os seguintes testes tiveram boa validade global (AUC maior que 0,8) com o desfecho alteração de personalidade: RAVLT evocação imediata (sensibilidade 84,6%, especificidade 73,3% no ponto de corte ótimo), evocação tardia (sensibilidade 76,9%, especificidade 76,7%) e reconhecimento (sensibilidade 91,7%, especificidade 70,8%); Reprodução visual da WMS-III evocação imediata (sensibilidade 92,3%, especificidade

68,9%); e fluência verbal fonêmica (sensibilidade 84,6%, especificidade 72,4%). **Conclusões:** as escalas de avaliação de depressão podem ser úteis para rastreamento e auxílio diagnóstico da depressão em sobreviventes de TCE grave, e vários testes neuropsicológicos podem ter a mesma utilidade para alteração de personalidade.

Palavras-chave: Traumatismo cranioencefálico (TCE). Depressão. Alteração de personalidade. Testes neuropsicológicos. Diagnóstico. Análise de característica de operação do receptor (ROC).

ABSTRACT

Introduction: severe traumatic brain injury (TBI) is a major cause of mortality and morbidity. Cognitive deficits and psychiatric disorders are frequent in severe TBI survivors, especially depression and personality change. Few studies have assessed the value of psychometric tests in the screening and as auxiliary diagnostic tools for these disorders.

Objectives: to define the value of psychometric tests in the screening and as auxiliary diagnostic tools for depression and personality change following TBI. **Methodology:** 46 patients consecutively hospitalized due to severe TBI were subjected to psychiatric and neuropsychological evaluation in the chronic phase of trauma. The diagnosis of depression was defined by the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the diagnosis of personality change due to TBI was made according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). The following psychometric tools were applied: Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D); Beck Depression Inventory (BDI); Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); verbal fluency test; Wechsler Adult Intelligence Scale 3th edition (WAIS-III) Vocabulary, Similarities, Digit Span and Block Design tests; Wechsler Memory Scale 3th edition (WMS-III) Logical Memory and Visual Reproduction tests; and the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). ROC analysis was performed using psychometric tests as predictors and psychiatric diagnosis as outcome. **Results:** all depression rating scales showed discriminatory ability for depression, but not for personality changes, whereas several neuropsychological tests demonstrated the opposite pattern. For the HAM-D with depression as outcome the area under the curve (AUC) was 0.89 with a sensitivity of 92.9% and a specificity of 78.1% at the optimal cut-off point; for the BDI the AUC was 0.946 with a sensitivity of 92.3% and a specificity of 96.7%; and for the HADS the AUC was 0.947 with a sensitivity of 100% and a specificity of 80.7%. The following neuropsychological tests showed a good overall validity (AUC higher than 0.8) with personality change as outcome: RAVLT immediate recall (sensitivity 84.6%, specificity 73.3% at the optimal cut-off point), delayed recall (sensitivity 76.9%, specificity 76.7%) and recognition (sensitivity 91.7%, specificity 70.8%); WMS-III Visual Reproduction immediate recall (sensitivity 92.3%, specificity 68.9%); and phonemic verbal fluency (sensitivity 84.6%, specificity 72.4%). **Conclusions:** depression rating scales may be useful in the screening and as auxiliary diagnostic tools for depression in severe TBI survivors,

and several neuropsychological tests may have the same utility for personality change.

Keywords: Traumatic brain injury (TBI). Depression. Personality changes. Neuropsychological tests. Diagnosis. Receiver operating characteristic (ROC) analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Hospitalizações por TCE conforme causa e faixa etária.	26
Figura 2 - Mecanismos de lesão secundária de acordo com o tipo de lesão primária.....	29
Figura 3 - Propriedades básicas de um teste diagnóstico	39
Figura 4 - Exemplo de curva ROC empírica e estimada.....	41
Figura 5 - Curso do recrutamento de pacientes da amostra.....	59
Figura 6 - Curvas ROC dos testes para o desfecho depressão.....	70
Figura 7 - Comparação entre pacientes com TCE com e sem depressão.....	71
Figura 8 - Curvas ROC dos testes para o desfecho alteração de personalidade.....	82
Figura 9 - Comparação entre controles e pacientes com e sem alteração de personalidade.....	85

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de pontuação na GCS.....	23
Quadro 2 - Critérios diagnósticos para episódio depressivo maior.....	30
Quadro 3 - Critérios diagnósticos para alteração de personalidade.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequência de transtornos psiquiátricos na amostra.....	61
Tabela 2 - Comparação de controles e pacientes com TCE	62
Tabela 3 - Comparação entre pacientes com TCE com e sem depressão	64
Tabela 4 - Validade global dos testes para o desfecho depressão	66
Tabela 5 - Comparação das curvas ROC para o desfecho depressão	68
Tabela 6 - Pontos de corte dos testes para o desfecho depressão	69
Tabela 7 - Comparação entre pacientes com TCE com e sem alteração de personalidade.....	73
Tabela 8 - Validade global dos testes para o desfecho alteração de personalidade.....	76
Tabela 9 - Comparação das curvas ROC para o desfecho alteração de personalidade.....	78
Tabela 10 - Regressão logística binária considerando o uso de medicações psicotrópicas	79
Tabela 11 - Pontos de corte dos testes para o desfecho alteração de personalidade.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS

AUC	área sob a curva (<i>area under the curve</i>)
BDI	Inventário de Depressão de Beck (<i>Beck Depression Inventory</i>)
CID-10	10ª edição da Classificação Internacional de Doenças
DP	desvio padrão
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
DSM-IV	4ª edição do DSM
DSM-IV-TR	4ª edição revisada (<i>text revision</i>) do DSM
DSM-5	5ª edição do DSM
GCS	Escala de Coma de Glasgow (<i>Glasgow Coma Scale</i>)
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>)
HADS-A	subescala de ansiedade da HADS
HADS-D	subescala de depressão da HADS
HAM-D	Escala de Depressão de Hamilton
HSA	hematoma subdural
IC	intervalo de confiança
IIQ	intervalo interquartil
LAD	lesão axonal difusa
NA	não aplicável
OR	razão de chances (<i>odds ratio</i>)
PTA	amnésia pós-traumática (<i>posttraumatic amnesia</i>)
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey (<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>)
ROC	característica de operação do receptor (<i>receiver operating characteristic</i>)
SCID-I	Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do Eixo I do DSM-IV (<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders</i>)
TCE	traumatismo cranioencefálico
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
WAIS-III	3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos (<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>)
WMS-III	3ª edição da Escala de Memória de Wechsler (<i>Wechsler Memory Scale</i>)

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	23
1.1 ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO	23
1.1.1 Definição e diagnóstico	23
1.1.2 Epidemiologia	25
1.1.3 Fisiopatologia	26
1.2 TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS APÓS TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO	29
1.2.1 Depressão	29
1.2.2 Alteração de personalidade	32
1.3 PRINCÍPIOS BÁSICOS DO DIAGNÓSTICO MÉDICO	38
1.3.1 Testes diagnósticos	38
1.3.2 Análise de característica de operação do receptor	40
1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	43
2. OBJETIVOS	45
2.1 OBJETIVO GERAL.....	45
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
3. METODOLOGIA	47
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E PARTICIPANTES	47
3.2 DINÂMICA DAS AVALIAÇÕES	47
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	48
3.4 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	48
3.4.2 Teste de fluência verbal	48
3.4.3 Testes da 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos	49
3.4.4 Testes da 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler	51
3.4.5 Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey	52
3.5 AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA	53
3.5.1 Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do Eixo I do DSM-IV	53
3.5.2 Escala de Depressão de Hamilton	53
3.5.3 Inventário de Depressão de Beck	54
3.5.4 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão	54
3.5.5 Diagnóstico de alteração de personalidade devido a TCE	55
3.6 VARIÁVEIS	55

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	56
4. RESULTADOS	59
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA	59
4.2 FREQUÊNCIA DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS	60
4.3 DESEMPENHO COGNITIVO DE CONTROLES E PACIENTES	60
4.4 DIAGNÓSTICO DE DEPRESSÃO COMO DESFECHO	63
4.5 DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÃO DE PERSONALIDADE COMO DESFECHO	72
5 DISCUSSÃO.....	89
6 CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES.....	97
REFERÊNCIAS.....	99
APÊNDICE.....	121
APÊNDICE A – Todos os pontos de corte dos testes com capacidade discriminativa	121
APÊNDICE B – Produção científica no período de doutoramento	130
ANEXO.....	133
ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos	133

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

1.1.1 Definição e diagnóstico

O traumatismo cranioencefálico (TCE) pode ser definido como uma perturbação funcional ou lesão do encéfalo diretamente causada por forças mecânicas externas. Um simples impacto na cabeça não configura um TCE, pois a definição clínico-epidemiológica exige manifestações de acometimento encefálico tais como alteração do nível de consciência, amnésia, desorientação, convulsões, ou anormalidades no exame neurológico ou em estudos de neuroimagem (MAAS *et al.*, 2008). Por outro lado, o TCE também pode ocorrer sem um impacto direto na cabeça, através da exposição a forças inerciais (comuns nos acidentes automobilísticos) ou ondas de choque secundárias a explosões (frequente em situações de guerra) (WERNER e ENGELHARD, 2007; ROSENFELD *et al.*, 2013).

A gravidade do TCE pode ser definida pelo nível de consciência do paciente e pela duração da amnésia pós-traumática (PTA). Um dos instrumentos mais utilizados na avaliação do nível de consciência é a Escala de Coma de Glasgow (GCS), que examina a resposta do paciente a estímulos de intensidade crescente (JENNETT *et al.*, 1976). O escore na GCS é a soma da pontuação nos parâmetros de melhor resposta ocular, verbal e motora (**quadro 1**). O TCE leve é definido por um escore de 13 a 15, o moderado de 9 a 12, e o grave de 3 a 8.

Quadro 1 - Critérios de pontuação na Escala de Coma de Glasgow (JENNETT *et al.*, 1976).

Melhor resposta ocular	Melhor resposta verbal	Melhor resposta motora
4 - Espontânea	5 - Orientado	6 - <u>Obedece</u> a comandos
3 - Por comando verbal	4 - Desorientado, apropriado	5 - Localiza dor
2 - Por estímulo doloroso	3 - Palavras inapropriadas	4 - <u>Retirada inespecífica</u>
1 - Ausente	2 - <u>Fala incompreensível</u>	3 - <u>Flexão anormal</u>
	1 - Ausente	2 - <u>Extensão anormal</u>
		1 - Ausente

Enquanto que a GCS é bastante útil para o manejo clínico em fase aguda, a avaliação do tempo de duração da PTA é mais acurada em

termos de prognóstico funcional (NAKASE-RICHARDSON *et al.*, 2011). Idealmente, a duração da PTA é determinada de modo prospectivo, ainda em fase aguda, através de questionários que envolvem questões de orientação e recordação de eventos (FURBRINGER E SILVA e DE SOUSA, 2007). No entanto, a avaliação retrospectiva, perguntando ao paciente já na fase crônica sobre suas primeiras lembranças após o trauma, também é um método válido e guarda boa correlação com as medidas prospectivas (MCMILLAN *et al.*, 1996). Classicamente, uma PTA de mais de 24 h de duração define um TCE grave, e de mais de 7 dias um TCE muito grave (RUSSELL e SMITH, 1961). No entanto, estudos mais recentes evidenciaram que o prognóstico funcional é predominantemente ruim somente quando a duração da PTA excede 4 ou 8 semanas (WALKER *et al.*, 2010; NAKASE-RICHARDSON *et al.*, 2011).

Cerca de 60% dos casos de TCE atendidos em unidades de emergência são leves, 20% são moderados e 20% são graves (LANGLOIS *et al.*, 2006; TAGLIAFERRI *et al.*, 2006). O TCE leve e grave se diferenciam em termos de apresentação clínica, abordagem terapêutica e prognóstico geral. Os pacientes com TCE leve (também denominado concussão) apresentam comprometimento da consciência de curta duração e sintomas neurológicos transitórios e de menor gravidade. A abordagem clínica inicial envolve uma avaliação neurológica minuciosa, observação da evolução durante algumas horas e em alguns casos exames de neuroimagem estrutural (VOS *et al.*, 2002). Já os pacientes com TCE grave apresentam-se comatosos e requerem cuidados intensivos com suporte avançado de vida, controle de complicações e muitas vezes neurocirurgia. Alguns quadros inicialmente leves podem deteriorar em questão de horas para quadros graves (e mesmo morte) devido à hemorragia intracraniana e edema cerebral (GOLDSCHLAGER *et al.*, 2007).

De modo geral considera-se que a maioria dos pacientes de TCE leve (mais de 90%) se recupera bem em um prazo de até 12 meses (CARROLL *et al.*, 2004). No entanto, o período de recuperação pode ser marcado por dificuldades cognitivas, emocionais e sociais, e em alguns indivíduos os problemas persistem cronicamente (PETCHPRAPAI e WINKELMAN, 2007). Já o prognóstico do TCE grave é reservado. A taxa de mortalidade pode passar de 30% (MARTINS *et al.*, 2009; CORONADO *et al.*, 2012), embora tenha havido redução na última década. Cerca de metade dos sobreviventes apresenta comprometimento funcional de longo prazo (JIANG *et al.*, 2002; MARMAROU *et al.*, 2007).

1.1.2 Epidemiologia

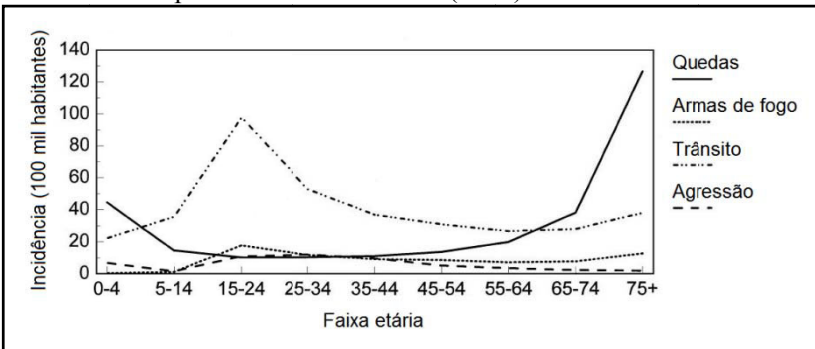
O TCE é um problema de saúde pública devido às suas elevadas taxas de incidência, morbidade e mortalidade (LANGLOIS *et al.*, 2006). O TCE frequentemente ocorre em indivíduos em plena idade produtiva e muitas vezes gera invalidez permanente, principalmente nos casos de trauma grave. A doença já foi denominada de “epidemia silenciosa”, pois suas consequências de longo prazo eram subestimadas (GOLDSTEIN, 1990). No entanto, nos últimos anos o reconhecimento do problema tem aumentado por parte do público geral, da comunidade médico-científica e do governo de vários países, e hoje o TCE é considerado uma condição crônica (LANGLOIS e SATTIN, 2005; OLESEN *et al.*, 2012). Desse modo, a demanda por atendimento de pacientes com TCE tende a crescer nos sistemas de saúde.

No Brasil há poucos estudos epidemiológicos sobre TCE. Na década de 1990 foram calculadas incidências anuais de 341 e 360 casos por 100 mil habitantes nas cidades de Brasília e São Paulo, respectivamente (MASINI, 1994; KOIZUMI *et al.*, 2000). Na Europa, uma revisão sistemática considerando dados de vários países calculou uma incidência anual de 235 casos por 100 mil habitantes (TAGLIAFERRI *et al.*, 2006). Nos Estados Unidos, uma incidência anual de 180 a 250 casos por 100 mil habitantes foi calculada (BRUNS e HAUSER, 2003), com pelo menos 1,4 milhões de casos anuais, resultando em mais de 50 mil mortes. No entanto, muitos casos de TCE leve não chegam à atenção médica, e alguns casos de TCE grave podem não ser registrados quando ocorre morte precoce ou imediata. Um estudo na Nova Zelândia que levou em consideração esses fatores encontrou uma incidência anual de 790 casos por 100 mil habitantes (FEIGIN *et al.*, 2013). Nos Estados Unidos, aproximadamente 5,3 milhões de pessoas vivem com sequelas de longo prazo de TCE, e o custo anual da doença ultrapassa os 56 bilhões de dólares (BINDER *et al.*, 2005). Na população americana, cerca de 70% dos casos de TCE ocorrem em homens. Crianças, adolescentes e adultos jovens são os grupos etários mais atingidos, porém um segundo pico de incidência ocorre em idosos. A principal causa de TCE em crianças e idosos são as quedas. Acidentes de trânsito e violência são as causas mais frequentes em adultos jovens (**figura 1**) (LANGLOIS *et al.*, 2006).

O perfil epidemiológico do TCE na população brasileira é um tanto similar ao da população americana (MASINI, 1994; KOIZUMI *et*

al., 2000; FARIA *et al.*, 2008; MARTINS *et al.*, 2009). O típico paciente de TCE no Brasil é homem com idade entre 20 e 30 anos envolvido em acidente de trânsito (MELO *et al.*, 2004). No Brasil não há publicações científicas específicas investigando se as medidas de segurança no trânsito adotadas nas últimas duas décadas (como uso obrigatório do cinto de segurança e a “lei seca”) afetaram a incidência do TCE, sobrepunhando outros fatores, como o aumento da frota veicular. No entanto, o senso comum e alguns estudos em outras áreas indicam que essas medidas são positivas. Por exemplo, um estudo demonstrou a redução da incidência de trauma de face após a instituição do uso obrigatório do cinto de segurança (BARROS *et al.*, 2010). Também há dados indicando uma redução de mortalidade intra-hospitalar no TCE grave na última década (MARTINS *et al.*, 2009), possivelmente refletindo melhorias dos cuidados pré e intra-hospitalares (por exemplo, a ampliação dos serviços de resgate).

Figura 1 - Hospitalizações por traumatismo cranioencefálico nos Estados Unidos estratificadas por causa e faixa etária, a cada 100 mil habitantes. Adaptado de Thurman et al. (1999).



1.1.3 Fisiopatologia

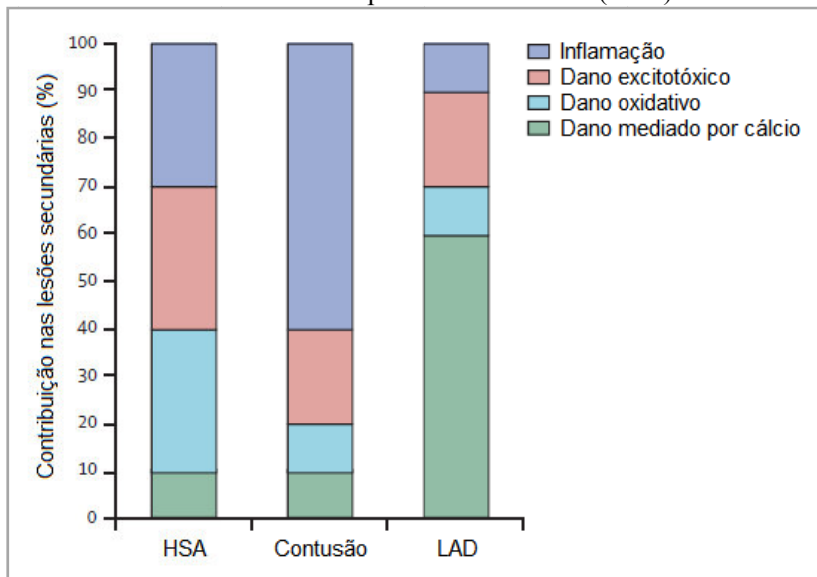
Os danos encefálicos que ocorrem durante a evolução do TCE podem ser divididos em lesões primárias e secundárias. As lesões primárias ocorrem no momento do trauma e são diretamente causadas por forças mecânicas aplicadas no encéfalo. Um impacto de alta energia sobre o crânio pode produzir danos focais como contusão cerebral, lacerações e hemorragias (WERNER e ENGELHARD, 2007). Forças inerciais que ocorrem durante a colisão da cabeça podem provocar compressão de estruturas cerebrais contra superfícies ósseas, levando a

contusões em áreas remotas ao ponto de impacto – é a lesão por golpe e contragolpe. Esse mecanismo é mais comum quando altas velocidades estão envolvidas, como nos casos de quedas e principalmente acidentes de trânsito (DREW e DREW, 2004). A deformação assimétrica do encéfalo por forças inerciais pode estirar axônios mais longos, levando ao comprometimento funcional ou mais raramente à axotomia primária – esse tipo de dano é denominado lesão axonal difusa (SAHUQUILLO *et al.*, 2001). Estudos experimentais demonstraram que dano cerebral pode ser induzido exclusivamente por forças inerciais, na ausência de qualquer impacto no crânio (GENNARELLI *et al.*, 1981; CHEN *et al.*, 2004). No entanto, isso não é comum na população. A maioria dos casos envolve colisão e desaceleração do crânio produzindo diferentes graus de danos focais e difusos (EISENBERG *et al.*, 1990). A deformação mecânica dos neurônios provoca abertura de poros na membrana celular, um fenômeno denominado mecanoporação (BARBEE, 2005; FARKAS *et al.*, 2006). O aumento inespecífico na permeabilidade da membrana causa vazamento de íons e despolarização. O influxo massivo de cálcio desencadeia a ativação patológica de uma ampla gama de vias intracelulares (BARBEE, 2005; STRONG e DARDIS, 2005). O citoesqueleto neuronal também é afetado por forças mecânicas, causando comprometimento do transporte axonal, acúmulo de proteínas e mesmo axotomia secundária (FITZPATRICK *et al.*, 1998; KELLEY *et al.*, 2006). Neste ponto, as alterações fisiopatológicas são mais bem descritas como lesões secundárias. Ainda em termos de lesões primárias, o TCE pode ser classificado como fechado ou penetrante, de acordo com a integridade do crânio e dura-máter. O TCE fechado é o mais prevalente. O TCE penetrante tem um perfil particularmente grave e está associado com mais complicações clínicas (BLACK *et al.*, 2002; SANTIAGO *et al.* 2012). Em populações militares, há um tipo particular de trauma com quadro clínico de gravidade variável, cujas lesões primárias são causadas por ondas de choque que se propagam no tecido cerebral a partir de uma explosão (ROSENFELD *et al.*, 2013). Os mecanismos do chamado “TCE de explosão” apenas recentemente começaram a ser elucidados.

As lesões secundárias são um conjunto imbricado de eventos patológicos celulares que se desenvolvem a partir das lesões primárias. Há evidências de que alguns mecanismos de lesões secundárias podem persistir cronicamente (GENTLEMAN *et al.*, 2004; NAGAMOTO-COMBS *et al.*, 2007). Complicações em outros órgãos ou sistemas capazes de gerar dano adicional direto ou indireto ao encéfalo são muitas vezes classificados como lesões secundárias. Os mecanismos

mais estudados nas lesões secundárias são a disfunção do fluxo sanguíneo e isquemia cerebral, a excitotoxicidade, o estresse oxidativo e a inflamação. No TCE, há comprometimento do controle fisiológico da vasculatura cerebral responsável pela manutenção do fluxo sanguíneo constante necessário às altas necessidades metabólicas do encéfalo (BOUMA *et al.*, 1991; ARMIN *et al.*, 2008). A hipóxia tecidual resultante se acompanha da elevação dos níveis extracelulares de glutamato (YI e HAZELL, 2006; BENVENISTE, 2009). A ativação massiva de receptores glutamatérgicos ionotrópicos leva a uma sobrecarga de cálcio intracelular, resultando na ativação deletéria de vias enzimáticas que em última instância causa morte celular (WEBER, 2012). Outros mecanismos que participam da sobrecarga de cálcio intracelular são a própria mecanoporação e a disfunção do transporte ativo do íon para o meio extracelular. A disfunção vascular e a quebra da integridade dos tecidos também geram fenômenos de isquemia e reperfusão, com grande produção de radicais livres a nível mitocondrial (CUNNINGHAM *et al.*, 2005). A quantidade excessiva de radicais livres promove oxidação de proteínas, lipídeos e ácidos nucléicos, resultando em danos ultraestruturais, disfunção e morte celular. Também ocorre estresse oxidativo nos processos inflamatórios do TCE. Logo após o trauma, a micróglia se torna ativada, iniciando fagocitose e secreção de citocinas inflamatórias. A ativação microglial pode durar meses ou até anos (GENTLEMAN *et al.*, 2004; NAGAMOTO-COMBS *et al.*, 2007; SMITH, 2013). Quimiocinas secretadas pela glia promovem a migração de leucócitos dos vasos para o tecido cerebral. O acúmulo de leucócitos expande a atividade fagocítica e secreção de citocinas nos tecidos danificados, contribuindo para o desenvolvimento do edema cerebral (WHALEN *et al.*, 2000; NELISSEN *et al.*, 2013). A predominância dos diferentes mecanismos de lesões secundárias na evolução do TCE pode variar de acordo com os tipos de lesões primárias (**figura 2**) (MAAS *et al.*, 2008).

Figura 2 - Estimativa da proporção de participação de diferentes mecanismos de lesão secundária de acordo com o tipo de lesão primária no traumatismo cranioencefálico. HSA = hematoma subdural agudo; LAD = lesão axonal difusa. Adaptado de Mass et al (2008).



1.2 TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS APÓS TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

1.2.1 Depressão

A depressão é uma síndrome psiquiátrica caracterizada pelos sintomas principais de redução do humor e perda geral de interesse ou prazer (anedonia), acompanhados de sintomas acessórios cognitivos e vegetativos. Os principais sistemas de classificação nosológica – a 10ª edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças (CID-10) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1993) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) – adotam o termo “episódio depressivo” para definir um quadro ativo de depressão. Os episódios depressivos podem ocorrer em vários transtornos mentais, incluindo o transtorno depressivo maior (que também é chamado de “depressão maior” e é caracterizado pela presença exclusiva de um ou mais

episódios depressivos ao longo da vida). O **quadro 2** resume os critérios do sistema do DSM para um episódio depressivo. Os critérios permaneceram os mesmos nas últimas três edições da classificação (DSM-IV, DSM-IV-TR e DSM-5).

Quadro 2 - Resumo dos critérios diagnósticos para um episódio depressivo maior no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

- No mínimo 5 dos sintomas abaixo durante pelo menos 2 semanas, estando necessariamente presente humor deprimido (1) ou perda do interesse ou prazer (2).
 - (1) humor deprimido
 - (2) acentuada diminuição do interesse ou prazer
 - (3) perda ou ganho de peso, ou diminuição ou aumento do apetite
 - (4) insônia ou hipersonia
 - (5) agitação ou retardo psicomotor
 - (6) fadiga ou perda de energia
 - (7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada
 - (8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão
 - (9) pensamentos de morte recorrentes ou ideação suicida
- Os sintomas causam sofrimento ou prejuízo de funcionamento, não se devem a efeitos de uma substância ou condição médica geral, e não são mais bem explicados por luto.

A depressão também pode ser secundária a doenças médicas gerais. Nesse caso, o termo nosologicamente correto no DSM-5 seria “transtorno do humor devido à outra condição médica” e na CID-10 “transtorno depressivo orgânico”. Não há marcadores específicos para definir se um episódio depressivo é secundário, porém os sistemas de classificação recomendam que o julgamento clínico seja guiado por alguns indícios, nomeadamente a existência de estudos relatando a associação entre depressão e a doença médica de base, uma relação temporal compatível entre a evolução da doença de base e o início ou eventual melhora ou piora do quadro depressivo, a presença de sintomas atípicos, e a ausência de história pessoal ou familiar. Embora a discriminação entre depressão primária e secundária seja útil no atendimento clínico, em termos de pesquisa da depressão no contexto de doenças médicas gerais normalmente são utilizados os critérios de um episódio depressivo primário, já que muitas vezes a fenomenologia e a causalidade são o próprio foco da investigação.

Na população geral, a prevalência de depressão maior ao longo da vida é ao redor de 15%, e a prevalência anual é de cerca de 7% (ANDRADE *et al.*, 2002; KESSLER *et al.*, 2005). A depressão é muito frequente em pacientes com TCE e as taxas descritas variam bastante

entre os estudos, dependendo da metodologia utilizada. Estudos que avaliaram amostras de admissões consecutivas de pacientes com TCE leve encontraram prevalência de 7 a 15% até três meses após o trauma (LEVIN *et al.*, 2001; RAPOPORT *et al.*, 2003; BRYANT *et al.*, 2010). Estudos em pacientes consecutivamente admitidos por TCE moderado e grave descreveram taxas de 18 a 36% após períodos mais longos (McCLEARY *et al.*, 1998; SEEL *et al.*, 2003; DIKMEN *et al.*, 2004; GOULD *et al.*, 2011). Em centros de reabilitação, a depressão pode afetar mais da metade dos pacientes (HIBBARD *et al.*, 1998; AL-ADAWI *et al.*, 2007). As taxas de depressão seguem elevadas mesmo várias décadas após o TCE (HOLSINGER *et al.*, 2002; KOPONEN *et al.*, 2002). Mais ainda, a incidência de um primeiro episódio depressivo é desproporcionalmente elevada nos primeiros meses e anos após o trauma (JORGE *et al.*, 2004; WHELAN-GOODINSON *et al.*, 2009; DIAZ *et al.*, 2012). Desse modo, é possível afirmar que a depressão é uma sequela direta do TCE, ou no mínimo o TCE é um importante fator de risco para o desenvolvimento de depressão.

Em geral, os estudos não demonstram uma relação entre a frequência de depressão e a gravidade do TCE. O perfil sintomático da depressão pós-TCE parece ser bastante similar ao da depressão na população geral, possivelmente com mais fadiga, distratibilidade, frustração e ruminação de pensamentos (SEEL *et al.*, 2003; ENGLANDER *et al.*, 2010). Também há comorbidade de depressão com outras manifestações psiquiátricas como agressividade, ansiedade e problemas com álcool (DIKMEN *et al.*, 2004; JORGE *et al.*, 2004; WHELAN-GOODINSON *et al.*, 2009). O diagnóstico diferencial pode ser desafiador, uma vez que outros transtornos ou doenças que surgem após o TCE podem ter manifestações clínicas parecidas ou sobrepostas às da depressão (SEEL *et al.*, 2010). Por exemplo, problemas cognitivos e alteração de personalidade, principalmente envolvendo apatia, podem gerar lentificação psicomotora, isolamento social e diminuição de participação nas atividades em geral. Por sua vez, transtornos específicos do sono, disfunção sexual e perturbações neuroendócrinas pós-TCE também podem se acompanhar de sintomas depressivos e de ansiedade (HIBBARD *et al.*, 2000; VERMA *et al.*, 2007; RAO *et al.*, 2008). Mais ainda, sintomas como anosognosia e alexitimia, que não são raros em pacientes com TCE (PRIGATANO, 2005; WOOD e DOUGHTY, 2013), podem prejudicar a detecção de sintomas depressivos.

Fatores biológicos e psicossociais estão implicados na gênese da depressão pós-TCE. Inúmeros estudos demonstraram associação com

indicadores de baixo funcionamento social, incluindo menor nível educacional e econômico, desemprego, insatisfação com o trabalho e falta de relações pessoais próximas (GOMEZ-HERNANDEZ *et al.*, 1997; SEEL *et al.*, 2003; DIKMEN *et al.*, 2004; JORGE *et al.*, 2004; WHELAN-GOODINSON *et al.*, 2008). Em termos fisiopatológicos, estudos de neuroimagem estrutural e funcional descreveram associação de depressão pós-TCE com lesões em regiões frontais e temporais, incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral, córtex cingulado anterior, córtex orbitofrontal, hipocampo e giro parahipocampal (FEDOROFF *et al.*, 1992; JORGE *et al.*, 2004; CHEN *et al.*, 2008). Esses achados são compatíveis com os observados em estudos neuropsicológicos evidenciando prejuízos de atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento e função executiva (JORGE *et al.*, 2004; RAPOPORT *et al.*, 2005; CHAMELIAN e FEINSTEIN, 2006). Um estudo (SARAN, 1985) demonstrou respostas normais no teste de supressão de cortisol pela dexametasona; na depressão primária a resposta tende a ser atenuada. Outro estudo (MOBAYED e DINAN, 1990) evidenciou uma atenuação no aumento de prolactina após a administração de buspirona em pacientes com depressão pós-TCE na comparação com pacientes com depressão primária e indivíduos saudáveis, sugerindo uma alteração da neurotransmissão serotoninérgica. No acidente vascular cerebral (uma doença com várias características fisiopatológicas em comum com o TCE) foram demonstradas associações entre depressão e polimorfismos do gene do transportador de serotonina e do fator neurotrófico derivado do encéfalo (RAMASUBBU *et al.*, 2006; KOHEN *et al.*, 2008; KIM *et al.*, 2012); esses achados não se replicaram no TCE (CHAN *et al.*, 2008), porém foi relatada diferença na resposta ao tratamento com antidepressivo dependendo do perfil genético (LANCTOT *et al.*, 2010).

1.2.2 Alteração de personalidade

A alteração de personalidade devido a TCE é conhecida de longa data. Um dos relatos mais famosos da história médica, ocorrido em meados do século XIX, descreve o caso do paciente Phineas Gage, acometido por essa síndrome (O'DRISCOLL e LEACH, 1998). Gage era socialmente bem adaptado e considerado um trabalhador eficiente até sofrer um acidente durante a construção de uma ferrovia, no qual uma barra de ferro atravessou seu crânio, lesionando os lobos frontais. A fala, memória e inteligência de Gage foram preservadas e ele teve como sequelas epilepsia, cegueira do olho esquerdo e paralisia facial à

esquerda. O mais marcante, no entanto, foi que Gage logo evidenciou mudanças profundas no seu modo de ser, tornando-se irresponsável, avesso às normas sociais e religiosas, com comportamento impulsivo, inconstante e imaturo, a ponto de ser considerado “não mais Gage” por seus conhecidos (DAMASIO *et al.*, 1994; O'DRISCOLL e LEACH, 1998). Existem algumas controvérsias na história de Gage, principalmente em relação à evolução de seu quadro – vários anos após o acidente, os sintomas de Gage teriam se atenuado a ponto de ele se readaptar socialmente de modo bastante razoável (MACMILLAN e LENA, 2010). Ainda assim, o caso foi marcante no estudo das bases neurais do comportamento, representando um exemplo bastante ilustrativo de alteração de personalidade causada por lesões cerebrais.

O conceito de personalidade é um tema extenso e controverso na psicologia. No contexto das lesões cerebrais, uma boa definição operacional é que a personalidade é o conjunto de padrões característicos e duradouros de pensamentos, sentimentos e ações de um indivíduo (CARVER e CONNOR-SMITH, 2010). Como a própria definição de personalidade, a literatura a respeito da alteração de personalidade causada por lesões cerebrais também é ampla e marcada pela heterogeneidade de conceitos e abordagens. Essas síndromes são fronteiriças à psiquiatria, neurologia e neuropsicologia, porém em última análise são um diagnóstico formal contemplado pelos atuais sistemas de classificação nosológica psiquiátrica. O **quadro 3** resume os critérios para o diagnóstico de alteração de personalidade devido a uma condição médica no sistema do DSM. Os critérios permaneceram os mesmos nas últimas três edições do manual (DSM-IV, DSM-IV-TR e DSM-5).

O diagnóstico enfatiza mudanças duradouras em relação ao comportamento prévio, com tipos definidos de acordo com predominância de sintomas de apatia, desinibição comportamental, agressividade, labilidade afetiva, desconfiança, ou uma combinação de manifestações. O diagnóstico também exige a presença de uma doença de base capaz de causar os sintomas e a exclusão de outros transtornos psiquiátricos que possam explicar o quadro clínico. A alteração de personalidade pode ocorrer em várias doenças neurológicas e sistêmicas, incluindo tumor cerebral, esclerose múltipla, epilepsia, lúpus eritematoso sistêmico, entre outros (BUTLER e ZEMAN, 2005). No caso do TCE, a alteração de personalidade é característica do trauma grave, afetando de 33 a 60% dos sobreviventes quando critérios psiquiátricos formais são utilizados (PELEGRIN-VALERO *et al.*, 2001; RAO *et al.*, 2008; DIAZ *et al.*, 2012).

Quadro 3 - Resumo dos critérios diagnósticos de alteração de personalidade devido a uma condição médica geral no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

- Perturbação da personalidade representando uma alteração de um padrão característico prévio, persistente por pelo menos 1 ano.
- Existem evidências de que a perturbação é consequência direta de uma condição médica geral.
- Os sintomas causam sofrimento ou prejuízo de funcionamento e não são mais bem explicados por outro transtorno mental.
- Especificação do tipo:
 - Lábil:** predomina a labilidade afetiva.
 - Desinibido:** predomina o fraco controle dos impulsos.
 - Apático:** predomina a apatia e indiferença.
 - Agressivo:** predomina o comportamento agressivo.
 - Paranoide:** predomina a desconfiança e ideação paranoide.
 - Combinado:** predomina mais de um aspecto no quadro clínico.

A alteração de personalidade faz parte da “síndrome do lobo frontal” ou é descrita no contexto da síndrome disexecutiva (GODEFROY *et al.*, 2010; DUFFAU, 2012). Essas denominações refletem uma conhecida associação com danos nas regiões frontais do cérebro e prejuízos da função executiva. Os sintomas podem ocorrer, no entanto, com lesões em outras partes do cérebro, e muitas vezes não ocorrem mesmo após extenso dano frontal (LYKETSOS *et al.*, 2004; DUFFAU, 2012). Por outro lado, alguns autores destacam que a alteração de personalidade e a disfunção cognitiva seriam, na verdade, manifestações de um mesmo fenômeno (TATE, 1999; LYKETSOS *et al.*, 2004). Os critérios do sistema do DSM não contemplam as alterações cognitivas que frequentemente acompanham a alteração de personalidade, porém isso ocorre na CID-10, embora de modo bastante sucinto e inespecífico. Entretanto, uma nova categoria do DSM-5 denominada “transtorno neurocognitivo menor e maior devido a TCE” provavelmente é aplicável a uma grande proporção dos pacientes com alteração de personalidade devido a TCE, enfatizando assim os prejuízos cognitivos.

Não é rara certa confusão conceitual entre a alteração de personalidade e os transtornos de personalidade primários. No DSM-IV-TR e na CID-10, a alteração de personalidade é descrita em uma categoria separada dos transtornos de personalidade (ainda que na CID-10 o termo seja “transtorno orgânico da personalidade”). Já no DSM-5 a

alteração de personalidade e os transtornos de personalidade estão no mesmo capítulo. Os transtornos de personalidade não são mudanças disfuncionais do padrão prévio, mas sim o próprio padrão disfuncional, obrigatoriamente presente desde o final da adolescência ou início da idade adulta; também são primários, isto é, sem causas médicas subjacentes, e apresentam tipos sintomatológicos distintos da alteração de personalidade (esquizóide, antissocial, *borderline*, histriônica, narcisista, entre outros). No entanto, essas definições podem se tornar nebulosas em algumas situações, dificultando o diagnóstico diferencial. Por exemplo, em alguns casos a alteração de personalidade parece representar uma intensificação de traços de personalidade prévios à lesão cerebral (MUNOZ e GONZALEZ TORRES, 1997; MCALLISTER, 2008), e o critério relativo à época de início pode ser pouco útil caso o dano cerebral tenha ocorrido em idade jovem. Outros diagnósticos diferenciais da alteração de personalidade incluem os transtornos de humor, notoriamente a diferenciação entre quadros de apatia e depressão, e entre desinibição comportamental e transtorno bipolar (JORGE *et al.*, 1993; LEVY *et al.*, 1998; NAARDING *et al.*, 2009). A seguir são descritas características fenomenológicas e fisiopatológicas da alteração de personalidade do tipo apático, desinibido, lábil e agressivo no TCE. A literatura sobre o tipo paranóide é extremamente limitada e se confunde com o conceito de psicose pós-TCE, uma condição relativamente rara (DAVID e PRINCE, 2005).

Tipo apático: a apatia é a redução persistente da motivação e do comportamento dirigido a um objetivo. A apatia pode ser entendida como o extremo mais brando dos transtornos de motivação diminuída, um espectro sintomático que tem como manifestações mais graves o mutismo acinético e a abulia (MARIN e WILKOSZ, 2005). A apatia ocorre em várias doenças neurológicas e psiquiátricas, tais como doença de Alzheimer e de Parkinson, depressão e esquizofrenia. Em amostras consecutivas de pacientes com TCE grave, a frequência de apatia clinicamente relevante varia de 17 a 35% (MAX *et al.*, 2001; PELEGRIN-VALERO *et al.*, 2001; DIAZ *et al.*, 2012). A apatia está associada com problemas ocupacionais e de integração social em pacientes com TCE, além de desgaste emocional em cuidadores (GRAY *et al.*, 1994; REID-ARNDT *et al.*, 2007). Anosognosia e resposta psicofisiológica embotada a estímulos sociais foram descritas na apatia pós-TCE (ANDERSSON *et al.*, 1999). Considera-se que a apatia em geral é causada por danos em circuitos relacionados à recompensa, busca de novidades e ativação do comportamento, incluindo vias dopaminérgicas no córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior,

gânglios da base, tálamo, área tegmental ventral, amígdala e hipocampo (MARIN e WILKOSZ, 2005; LEVY e DUBOIS, 2006). Em um estudo com pacientes com TCE e acidente vascular cerebral, a gravidade da apatia foi maior em pacientes com lesões em áreas laterais do córtex pré-frontal (PARADISO *et al.*, 1999).

Tipo desinibido: a desinibição comportamental é caracterizada pelo controle deficiente dos impulsos, que se manifesta por comportamento social inadequado, hipersexualidade, erros de julgamento e avaliação de risco, agressividade, entre outros. Mais raramente, a síndrome pode se manifestar com moria, um tipo de euforia pueril, ou *Witzelsucht*, uma tendência a contar piadas ou fazer trocadilhos em situações inapropriadas (ROMMEL *et al.*, 1999). Muitos autores incluem a mania secundária à lesão cerebral no espectro da desinibição comportamental (STARKSTEIN e ROBINSON, 1997). A mania é caracterizada, além da impulsividade, por um estado anormal de humor elevado ou irritável, acompanhado de sintomas de aceleração geral de pensamento e conduta. De um ponto de vista nosológico rigoroso, um quadro claramente maniaco induzido por TCE teria um diagnóstico mais apropriado no DSM-5 de “transtorno bipolar devido à outra condição médica” e na CID-10 de “transtorno do humor orgânico”. No entanto, essas síndromes parecem compartilhar mecanismos fisiopatológicos similares, envolvendo danos em regiões frontais responsáveis pela modulação de respostas geradas em áreas corticais posteriores e subcorticais (STARKSTEIN e ROBINSON, 1997). A desinibição comportamental e a mania secundária podem afetar de 6 a 15% dos pacientes com TCE grave (JORGE *et al.*, 1993; PELEGRIN-VALERO *et al.*, 2001; DIAZ *et al.*, 2012).

Tipo agressivo: a agressividade no contexto das lesões cerebrais é usualmente de natureza impulsiva, isto é, não pré-meditada. Os mecanismos da agressividade impulsiva envolvem falhas da regulação de emoções negativas como raiva e frustração (DAVIDSON *et al.*, 2000). Essas emoções são processadas principalmente na amígdala, que por sua vez é modulada por estruturas frontais, como o córtex pré-frontal e orbitofrontal. Lesões frontais podem resultar na perda da inibição exercida por essas regiões sobre a ativação da amígdala, levando a um comportamento agressivo inapropriado ou fora de proporção aos desencadeantes ambientais. O córtex orbitofrontal também participa do reconhecimento de sinais de violação das expectativas sociais (como a detecção da expressão facial de raiva ou desaprovção nos outros) permitindo ao indivíduo ajustar seu próprio comportamento e evitar conflitos; esse mecanismo pode estar

comprometido nos pacientes com lesões frontais (COCCARO *et al.*, 2007). Alguns exemplos de comportamento agressivo nas lesões cerebrais são a síndrome de descontrole episódico, caracterizada por crises recorrentes de fúria frente à provocação ou frustração (ELLIOTT, 1984), e a chamada “sociopatia adquirida”, na qual também há uma perda da consideração por valores sociais e morais (ANDERSON *et al.*, 1999). No caso do TCE, a agressividade é na maioria das vezes verbal e acompanhada por irritabilidade, raiva e impulsividade (JOHANSSON *et al.*, 2008; YANG *et al.*, 2012). A proporção de pacientes com agressividade clinicamente relevante varia de 10 a 34% em amostras consecutivas (TATENO *et al.*, 2003; BAGULEY *et al.*, 2006; DIAZ *et al.*, 2012). Vários fatores estão associados com o comportamento agressivo pós-TCE, entre eles lesões nos lobos frontais, idade jovem, comportamento agressivo prévio, depressão, abuso de substâncias, prejuízos cognitivos e problemas sociais (GRAFMAN *et al.*, 1996; GREVE *et al.*, 2001; TATENO *et al.*, 2003; BAGULEY *et al.*, 2006; WOOD e LIOSSI, 2006).

Tipo lábil: a labilidade afetiva consiste na expressão involuntária ou incongruente das emoções, que em sua forma mais grave é denominada riso e choro patológicos, ou afeto pseudobulbar (RABINS e ARCINIEGAS, 2007). A labilidade afetiva pode ocorrer em várias doenças neurológicas, incluindo as doenças de Alzheimer e Parkinson, demências fronto-temporais, esclerose múltipla, tumores cerebrais, entre outros. Há poucos estudos abordando o transtorno em pacientes com TCE. Em um estudo (TATENO *et al.*, 2004), a labilidade afetiva foi diagnosticada em quase 11% dos pacientes e foi associada com agressividade e ansiedade, mas não com depressão; os pacientes afetados também apresentaram maior frequência de lesões cerebrais difusas ou lesões focais nos lobos frontais, principalmente à esquerda. Em outro estudo (ZEILIG *et al.*, 1996), a labilidade afetiva ocorreu em 5% dos pacientes e foi associada a maior gravidade do trauma, mas não a um padrão específico de dano cerebral. Do mesmo modo que com a agressividade e a desinibição comportamental, as hipóteses propostas para explicar a expressão emocional involuntária se baseiam na organização hierárquica do encéfalo, na qual áreas como o córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior e ínsula inibem a amígdala e o tronco cerebral, fazendo um ajuste fino na ativação, intensidade e adequação da expressão das emoções, permitindo a adoção de padrões de comportamento adaptativos com base em informações do ambiente (RABINS e ARCINIEGAS, 2007). Danos em circuitos cérebro-

cerebelares também teriam uma participação no transtorno (PARVIZI *et al.*, 2001).

1.3 PRINCÍPIOS BÁSICOS DO DIAGNÓSTICO MÉDICO

1.3.1 Testes diagnósticos

O diagnóstico é uma parte primordial da prática clínica e consiste basicamente na avaliação de dados médicos objetivando definir a presença de uma doença. A decisão diagnóstica tem implicações em termos de prognóstico e tratamento, porém é um processo probabilístico, sujeito a incertezas (FLETCHER e FLETCHER, 2006). Isso ocorre porque muitas manifestações clínicas são compartilhadas por várias doenças, ou porque uma doença pode se manifestar de diferentes maneiras entre os indivíduos. A obtenção de dados médicos com intuito diagnóstico pode ser feita pela anamnese, exame físico e psíquico, testes laboratoriais, técnicas de imagem, entre outros. Todos esses procedimentos, em um sentido mais amplo, podem ser considerados testes diagnósticos. Para muitas doenças, existem testes capazes de virtualmente estabelecer o diagnóstico – um teste assim é denominado “padrão-ouro”. No entanto, o uso do padrão-ouro pode ser muito dispendioso, excessivamente invasivo, ou impraticável *in vivo* ou em um prazo razoável. Por exemplo, o padrão-ouro pode ser o exame anatomopatológico *post mortem*, ou a evolução dos sintomas ao longo de vários meses ou anos. Nessas situações, o clínico pode lançar mão de testes diagnósticos factíveis capazes de informar sobre a presença de uma doença com um grau conhecido de probabilidade em comparação ao padrão-ouro (AKOBENG, 2007a). A relação entre um teste diagnóstico e a presença da doença (definida pelo padrão-ouro) pode ser estudada em uma tabela de contingência. A **figura 3** mostra essa tabela e alguns parâmetros básicos que podem ser calculados a partir dela.

Nota-se que para um teste dicotômico há poucas situações possíveis: o teste é positivo e a doença está presente (verdadeiro-positivo), o teste é positivo e a doença está ausente (falso-positivo), o teste é negativo e a doença está presente (falso-negativo), e o teste é negativo e a doença está ausente (verdadeiro-negativo). A prevalência é definida como a proporção de indivíduos afetados pela doença na amostra. A sensibilidade é a probabilidade de o teste detectar a doença em um indivíduo doente. A especificidade é a probabilidade de o teste rejeitar a doença em um indivíduo sadio. O valor preditivo positivo

(VPP) é a probabilidade de um indivíduo com um teste positivo estar de fato doente. O valor preditivo negativo (VPN) é a probabilidade de um indivíduo com um teste negativo estar de fato sadio (FLETCHER e FLETCHER, 2006).

Figura 3 - Propriedades básicas de um teste diagnóstico, calculadas a partir de uma tabela de contingência. * A presença ou ausência da doença é definida por um “padrão-ouro” (FLETCHER e FLETCHER, 2006).

		Doença *	
		presente	ausente
Teste	positivo	a	b
	negativo	c	d

a → verdadeiro-positivo
 b → falso-positivo
 c → falso-negativo
 d → verdadeiro-negativo

$$\text{Prevalência} = \frac{a + c}{a + b + c + d}$$

$$\text{Sensibilidade} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Especificidade} = \frac{d}{b + d}$$

$$\text{Valor preditivo positivo} = \frac{a}{a + b}$$

$$\text{Valor preditivo negativo} = \frac{c}{c + d}$$

A sensibilidade e a especificidade são atributos exclusivos do teste e assim não dependem da população estudada, em teoria. Já os valores preditivos dependem da prevalência da doença, de modo que um mesmo teste (com uma mesma sensibilidade e especificidade) tem valores preditivos diferentes se aplicado em populações com prevalências diferentes. Isso significa que os valores preditivos de um determinado teste descritos em um estudo só podem ser extrapolados para outras populações se a prevalência for similar à da população estudada. O efeito da prevalência nos valores preditivos não é prontamente intuitivo, mas pode ser verificado na tabela de contingência. Outra maneira de se perceber isso é imaginar que quando a prevalência é máxima, todos os resultados positivos serão verdadeiros, mesmo que o teste não seja perfeito. Quanto maior a prevalência, maior o VPP e menor o VPN (FLETCHER e FLETCHER, 2006; AKOBENG, 2007a). Um teste pode ser altamente sensível e específico, porém geralmente há uma relação inversa entre esses atributos, principalmente no caso dos testes menos complexos, que são os mais prontamente acessíveis para o clínico (FLETCHER e FLETCHER, 2006). Um teste muito sensível (e em contrapartida pouco específico) é útil para rastrear indivíduos para uma doença, pois dificilmente deixa de detectá-la. No

entanto, como há muitos falso-positivos, esse teste é mais informativo caso o resultado seja negativo, situação em que a doença pode ser descartada com razoável segurança. Por outro lado, um teste muito específico (e em compensação pouco sensível) não descarta uma doença com um resultado negativo, pois há muitos falso-negativos, porém pode confirmá-la com razoável segurança se o resultado for positivo.

Cabe ainda um comentário sobre o conceito de padrão-ouro na psiquiatria. Apesar do intenso estudo nas últimas duas décadas, a fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos ainda é elusiva, de modo que não existem marcadores biológicos que possam ser rotineiramente utilizados na prática clínica. A situação é um pouco diferente no caso de alguns transtornos neuropsiquiátricos, particularmente no comprometimento cognitivo leve e na demência na doença de Alzheimer, onde marcadores genéticos, bioquímicos e de neuroimagem estão sendo aos poucos incorporados no diagnóstico e prognóstico, ainda com papel acessório (BALLARD *et al.*, 2011). Para doenças classicamente psiquiátricas, como depressão ou esquizofrenia, isso ainda não ocorre, embora haja expectativa para tal em médio prazo (SINGH e ROSE, 2009). Nesses transtornos, uma abordagem de melhor estimativa diagnóstica ainda é o mais próximo que se pode chegar de um padrão-ouro. A melhor estimativa diagnóstica consiste em uma avaliação clínica sistemática realizada por um especialista, utilizando instrumentos estruturados baseados em critérios diagnósticos bem estabelecidos, com informações provenientes de todas as fontes disponíveis e acompanhamento da evolução do quadro ao longo do tempo (LECKMAN *et al.*, 1982; SPITZER, 1983; ABORAYA *et al.*, 2005)

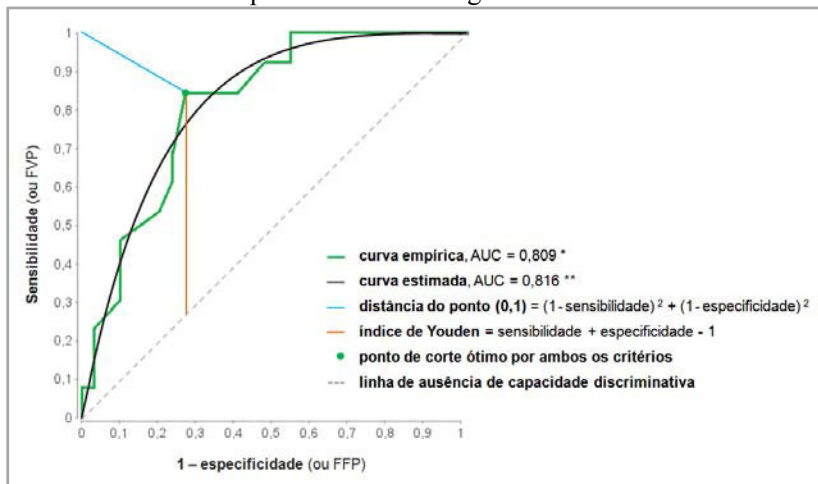
1.3.2 Análise de característica de operação do receptor

Muitos testes diagnósticos não são dicotômicos, e sim fornecem resultados quantitativos que indicam a intensidade de um fenômeno. Nesses casos, o uso de uma tabela de contingência simples é insuficiente e as propriedades de um teste precisam ser investigadas ao longo da extensão de resultados. A análise ROC é uma técnica muito utilizada para esse fim, devido à sua informatividade e relativa simplicidade (AKOBENG, 2007b). A análise ROC surgiu no campo da eletrônica como parte da teoria da detecção de sinais, desenvolvida a partir do final da Segunda Guerra Mundial (SWETS, 2001). Os estudos iniciais foram feitos em sistemas de radar para avaliar a validade das interpretações das imagens detectadas. O nome “característica de operação do receptor” reflete essa origem e significa que um sistema de recepção de sinal tem

características típicas de operação que podem ser descritas probabilisticamente (TANNER e SWETS, 1954; ZWEIG e CAMPBELL, 1993). O uso da análise ROC logo se estendeu para a área biomédica e psicológica (SWETS, 2001).

Basicamente, a análise ROC calcula as frações de falso-positivos e falso-negativos ao longo da série de resultados possíveis de um teste, traçando uma curva – a curva ROC. Cada ponto da curva ROC corresponde a um dos resultados obtidos e tem como coordenada no eixo das ordenadas a fração de verdadeiro-positivos e no eixo das abscissas a fração de falso-positivos. Matematicamente, a fração de verdadeiro-positivos é igual à sensibilidade, e a fração de falso-positivos é igual a $(1 - \text{especificidade})$. As coordenadas também podem ser apresentadas como percentuais. A **figura 4** exemplifica uma curva ROC e suas características básicas. Nota-se pelo formato da curva que a sensibilidade tende a aumentar em detrimento da especificidade, e vice-versa, como previamente mencionado.

Figura 4 - Exemplo de curva ROC empírica e estimada, com suas características básicas. AUC = área sob a curva; FVP = fração de verdadeiro-positivos; FFP = fração de falso-positivos. * cálculo por soma trapezoidal; ** cálculo por estimativa binormal convencional. As curvas foram construídas com ajuda do programa ROC-kit, disponível como freeware em <http://metz-roc.uchicago.edu/>.



Uma curva ROC construída exclusivamente com os resultados reais de um teste é denominada empírica. A curva empírica também é chamada de não paramétrica, pois não assume qualquer tipo de distribuição para os dados (KUMAR e INDRAYAN, 2011). O número de pontos contemplados em uma curva empírica costuma ser relativamente pequeno e a curva adquire um aspecto irregular. Uma curva ROC também pode ser matematicamente estimada a partir dos resultados reais, contemplando mais pontos e adquirindo um aspecto mais regular. A curva estimada também é chamada de paramétrica quando as estimativas são feitas assumindo que os dados de origem seguem a distribuição normal (METZ, 1978; KUMAR e INDRAYAN, 2011). A área sob a curva (AUC) é um importante parâmetro na análise ROC e indica a validade global de um teste. Em uma curva empírica, a AUC é geralmente calculada pela regra trapezoidal, a partir da soma dos vários trapezoides que a compõem. Para o cálculo da área de uma curva estimada, outros métodos matemáticos são utilizados (METZ, 1978; HANLEY e MCNEIL, 1983). Um teste perfeitamente válido tem a AUC igual a 1, enquanto que um teste perfeitamente aleatório tem a AUC igual a 0,5. Assim, um teste não tem utilidade e é incapaz de discriminar a presença da doença se a AUC não for significativamente maior que 0,5. Em geral, um teste com uma AUC maior ou igual a 0,9 é considerado de alta validade, entre 0,8 e 0,9 de boa validade, entre 0,7 e 0,8 de razoável validade, e menor que 0,7 de baixa validade (MADDER et al., 2011; ROELEN et al., 2013). Existem métodos estatísticos para comparação da AUC entre duas curvas ROC (HANLEY e MCNEIL, 1983; DELONG et al., 1988). Também há técnicas para se calcular intervalos de confiança para a AUC e para a sensibilidade, especificidade e valores preditivos de um teste (HANLEY e MCNEIL, 1983; ALTMAN e BLAND, 1994b; a).

A análise ROC permite a seleção de coordenadas específicas – os pontos de corte – que delimitam para quais resultados do teste a doença é considerada presente ou ausente. A seleção de pontos de corte é arbitrária, com base nas necessidades de sensibilidade e especificidade, porém existem alguns critérios que definem pontos “ótimos” em termos do balanço entre essas duas propriedades. Os critérios mais utilizados são o ponto mais próximo da coordenada (0,1) e o ponto com o maior índice de Youden. O ponto mais próximo da coordenada (0,1) é onde o teste atinge sua maior validade com o melhor balanço possível entre sensibilidade e especificidade. Já o índice de Youden é o cálculo da distância vertical entre um determinado ponto e a linha diagonal entre as coordenadas (0,0) e (1,1) (onde não há capacidade discriminativa),

representando o ponto onde o teste está mais longe do acaso (AKOBENG, 2007b). Muitas vezes, ambos os critérios indicam o mesmo ponto na curva.

1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Transtornos psiquiátricos são frequentes em pacientes com TCE e estão associados à redução de qualidade de vida, estresse familiar e disfunção social e ocupacional (VAISHNAVI *et al.*, 2009; DIAZ *et al.*, 2012). Os principais transtornos que afetam essa população são a depressão, que é frequente no TCE de qualquer gravidade, e a alteração de personalidade, que é característica do trauma grave (SCHWARZBOLD *et al.*, 2008).

O diagnóstico de depressão pode ser difícil em pacientes com TCE devido à sobreposição dos sintomas depressivos com outros problemas causados pelo trauma, principalmente em termos de manifestações somáticas, cognitivas e comportamentais (SEEL *et al.*, 2010). Mesmo na população geral, a identificação da depressão pode ser problemática, apesar da existência de critérios bem estabelecidos para o transtorno. Por exemplo, na atenção primária já foi demonstrado tanto o não reconhecimento de uma elevada proporção de casos, como o excesso de diagnóstico e prescrição de antidepressivos (LECRUBIER, 2007; MOJTABAI, 2013). O uso de escalas de avaliação de depressão para rastreamento é considerado uma estratégia válida em pacientes com doenças médicas gerais (UNITED STATES PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009). As escalas por si só não podem diagnosticar depressão, mas podem identificar casos que requeiram uma avaliação mais detalhada, além de fornecer informações clínicas adicionais. Muitas escalas foram criadas para medir a gravidade dos sintomas depressivos, mas posteriormente suas propriedades diagnósticas foram definidas em populações específicas. Por sua vez, o diagnóstico de alteração de personalidade também pode ser desafiador. Essa síndrome frequentemente não é reconhecida ou é confundida com transtornos psiquiátricos primários, o que pode levar ao tratamento inadequado (BUTLER e ZEMAN, 2005; WORK *et al.*, 2011). Instrumentos capazes de auxiliar no rastreamento e diagnóstico dos transtornos psiquiátricos no TCE podem ter relevância na prática clínica, especialmente em nível de atendimento primário ou não especializado, considerando as elevadas taxas de prevalência, as dificuldades propedêuticas e a inexistência de biomarcadores. É possível ainda que a abordagem clínica apropriada

desses transtornos afete positivamente o prognóstico de longo prazo do TCE.

Nesse contexto, o presente estudo investigou a utilidade diagnóstica de instrumentos psicométricos na alteração de personalidade e depressão em pacientes com TCE grave. Testes neuropsicológicos e escalas de avaliação de depressão foram comparados com diagnósticos psiquiátricos formais através da análise ROC, com o objetivo de definir a sua validade global e as propriedades ao longo dos pontos de corte. Também foi realizada uma investigação do perfil neuropsicológico dos pacientes com alteração de personalidade, buscando informações sobre a natureza e os mecanismos cognitivos dessa síndrome.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a utilidade de escalas de avaliação de depressão e testes neuropsicológicos para o rastreamento e auxílio diagnóstico da depressão e alteração de personalidade em uma amostra de pacientes com TCE grave.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma avaliação prospectiva de uma amostra de pacientes consecutivamente admitidos por TCE grave para coleta de dados sócio-demográficos e clínicos na fase aguda, e definição de fenomenologia psiquiátrica e desempenho cognitivo na fase crônica do trauma.
- Definir a natureza e a frequência de transtornos psiquiátricos na amostra, com base em uma entrevista diagnóstica estruturada.
- Mensurar a sintomatologia depressiva com escalas de avaliação específicas.
- Avaliar o desempenho cognitivo dos pacientes através de testes neuropsicológicos habitualmente utilizados na clínica e comparar com controles de características sócio-demográficas similares.
- Realizar uma análise ROC utilizando as escalas de avaliação de depressão e os testes neuropsicológicos como preditores, e o diagnóstico psiquiátrico de depressão e alteração de personalidade como medida de desfecho, definindo a validade global, capacidade discriminativa e pontos de corte desses instrumentos.

3. METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E PARTICIPANTES

O estudo foi realizado como parte do projeto “Neurotrauma: bases fisiopatológicas, diagnóstico, fatores prognósticos e tratamento”, do Núcleo de Pesquisas em Neurologia Experimental e Clínica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). O estudo foi prospectivo e observacional, arrolando pacientes consecutivamente admitidos por TCE grave no Hospital Governador Celso Ramos, em Florianópolis, Santa Catarina. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: ocorrência de TCE grave definido por um escore na GCS menor ou igual a 8 nas primeiras 48 horas da internação hospitalar, idade maior ou igual a 16 anos e moradia na região metropolitana de Florianópolis. Vítimas de TCE por arma de fogo foram excluídas, considerando as especificidades fisiopatológicas e clínicas desse tipo de trauma (BLACK *et al.*, 2002; SANTIAGO *et al.* 2012). Dados clínicos e sócio-demográficos foram coletados na fase aguda do trauma, como parte da rotina de atendimento na sala de emergência e unidade de terapia intensiva. A partir de 12 meses após o TCE, os sobreviventes foram contatados e foram agendadas avaliações neuropsicológica e psiquiátrica individuais, no ambulatório do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, da UFSC. Nessa mesma época, indivíduos similares aos pacientes em idade, sexo e nível educacional foram arrolados para testagem neuropsicológica como controles. Esses indivíduos eram acompanhantes de pacientes de ambulatórios de outras especialidades e não tinham histórico de doenças psiquiátricas e neurológicas. Em geral, o relato subjetivo de ausência de doenças do sistema nervoso central é aceito como adequado para o recrutamento de controles em neuropsicologia (STANCZAK *et al.*, 2000).

3.2 DINÂMICA DAS AVALIAÇÕES

A avaliação neuropsicológica foi realizada por uma neuropsicóloga integrante do grupo de pesquisa na forma de uma bateria de testes, descritos adiante. A avaliação psiquiátrica foi realizada por dois psiquiatras integrantes do grupo de pesquisa (um deles o autor do presente trabalho), através de uma entrevista clínica estruturada e escalas de avaliação de depressão, descritas adiante. A maioria dos pacientes veio acompanhada de um parente ou amigo. Na avaliação

neuropsicológica foi solicitado ao acompanhante que deixasse o paciente a sós com o pesquisador durante a testagem. Na avaliação psiquiátrica o acompanhante permaneceu na sala na maioria dos casos e podia intervir quando pertinente e solicitado pelo pesquisador, como é costumeiro da entrevista psiquiátrica. Na maioria das vezes, a avaliação neuropsicológica foi a primeira a ser feita, e na semana seguinte foi realizada a avaliação psiquiátrica. Cada avaliação durou cerca de 2 horas. Os pesquisadores responsáveis pela avaliação psiquiátrica desconheciam os resultados da avaliação neuropsicológica e vice-versa, assim como detalhes dos dados da fase aguda. Em alguns casos, a avaliação psiquiátrica foi realizada no domicílio do paciente.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos da UFSC, sob o registro 163/2005 (**anexo A**). Os pacientes ou seus familiares assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo. Pacientes que tiveram problemas médicos detectados durante as avaliações para os quais um tratamento ainda não estava sendo realizado foram orientados e encaminhados para atendimento em serviços do Sistema Único de Saúde.

3.4 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

3.4.2 Teste de fluência verbal

A fluência verbal pode ser definida como a velocidade e a facilidade da produção de palavras (LEZAK *et al.*, 2004). A fluência verbal faz parte das funções executivas e é dependente de áreas frontais e temporais (JURADO e ROSSELLI, 2007). A avaliação da fluência verbal pode ser feita a partir de pistas fonêmicas ou semânticas, onde a produção de palavras é guiada por letras ou categorias, respectivamente. A produção de palavras é maior na fluência semântica, e a categoria mais utilizada é a de animais. O comprometimento da fluência verbal, particularmente da fluência fonêmica, é um indicador sensível de lesões frontais (BALDO *et al.*, 2001; HENRY e CRAWFORD, 2004). O desempenho tende a ser pior nas lesões do hemisfério dominante e bilaterais (LEZAK *et al.*, 2004). No presente estudo, a fluência fonêmica foi testada solicitando ao paciente que dissesse em 60 segundos o máximo de palavras que conseguisse começando com três

letras padrão, uma letra de cada vez; a soma do número de palavras para cada letra foi o escore total. Já para a fluência semântica, foi solicitada a produção do máximo de nomes de animais, também em 60 segundos. Ambos os testes já foram estudados na população brasileira com resultados compatíveis com os de outras culturas (RODRIGUES *et al.*, 2008; MACHADO *et al.*, 2009).

3.4.3 Testes da 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos

Nos primórdios da neuropsicologia moderna, a inteligência era considerada uma variável unitária que aumentava ao longo do desenvolvimento normal e diminuía na proporção direta do volume de perda de tecido cerebral causada por lesões ou doenças. Logo foi demonstrado que esse conceito era excessivamente simplista e que o construto inteligência incluía capacidades cognitivas heterogêneas que se desenvolviam e eram comprometidas por danos cerebrais em diferentes proporções, embora muitas vezes de modo inter-relacionado (LEZAK *et al.*, 2004). David Wechsler definiu a inteligência como “a capacidade agregada e global do indivíduo para agir intencionalmente, pensar racionalmente e lidar de forma eficaz com o seu ambiente” (WECHSLER, 1944). Nesse contexto, Wechsler criou uma bateria de testes para avaliar inteligência que ainda é amplamente utilizada, com algumas modificações ao longo das décadas (WECHSLER, 1997a). No presente estudos foram empregados os seguintes testes da adaptação brasileira da 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos (WAIS-III) (NASCIMENTO, 2004):

Teste de Vocabulário: o desempenho em testes de vocabulário é bastante dependente da educação e tende a ser pouco afetado nas lesões encefálicas e tardiamente afetado nas doenças neurodegenerativas (LEZAK *et al.*, 2004). Assim, o repertório de vocabulário muitas vezes é utilizado como uma medida de reserva cognitiva, capacidade intelectual pré-morbida e simulação de sintomas (WILLIAMS, 1997; MITTENBERG *et al.*, 2001; LEVI *et al.*, 2013). Lesões no hemisfério esquerdo são mais prováveis de causar prejuízo de vocabulário (LEZAK *et al.*, 2004). No presente estudo, 33 palavras de dificuldade de definição crescente foram apresentadas uma de cada vez, oralmente e por escrito, e o significado foi perguntado ao paciente. Uma definição aceitável recebeu um ou dois pontos, dependendo da exatidão.

Teste de Semelhanças: trata-se de um teste de formação de conceitos verbais e capacidade de abstração no qual o indivíduo é

instruído a explicar o que duas palavras têm em comum em termos de significado. Doenças neurodegenerativas e lesões encefálicas de localização diversa podem comprometer o desempenho no teste, mas o prejuízo é mais comum quando regiões temporais esquerdas e frontais são afetadas (LEZAK *et al.*, 2004). Um estudo de neuroimagem funcional revelou a ativação dessas áreas durante o teste de semelhanças (CHASE *et al.*, 1984). No presente estudo, 19 pares de palavras foram apresentados verbalmente, um de cada vez. Respostas aceitáveis receberam dois pontos quando envolveram elementos abstratos, e um ponto se foram de natureza concreta.

Teste de Dígitos: nesse teste, o indivíduo deve repetir oralmente séries de dígitos apresentadas também oralmente pelo entrevistador. O teste tem um subteste direto, na qual a repetição deve ser na ordem de apresentação, e um subteste indireto (ou reverso), onde a repetição deve ser na ordem contrária. Essas tarefas têm diferenças em termos de substratos cognitivos e neurofuncionais. A tarefa direta depende primariamente da atenção, enquanto que a tarefa reversa também envolve memória de trabalho. O desempenho na tarefa direta é relativamente preservado até a fase tardia das demências, mas pode ser comprometido por lesões encefálicas, especialmente nos primeiros meses de recuperação e quando o hemisfério cerebral esquerdo é afetado (LEZAK *et al.*, 2004). O desempenho na tarefa indireta também tende a ser reduzido nas lesões à esquerda, e com frequência está comprometido nas lesões difusas e frontais. Um estudo em voluntários saudáveis demonstrou ativação de regiões frontais em ambas as tarefas, porém com mais áreas ativadas durante o subteste indireto (GERTON *et al.*, 2004); esse mesmo estudo revelou robusta ativação occipital, provavelmente refletindo o uso de estratégias de imagens mentais durante o teste. No presente trabalho, o subteste direto foi realizado com pares de séries de dígitos aleatórios de extensão crescente, iniciando com dois e terminando com nove dígitos, com incrementos de um dígito a cada par de séries. O mesmo foi feito para o subteste indireto, porém com pares de séries de dois a oito dígitos de extensão. O paciente foi instruído a repetir cada série exatamente na ordem direta ou indireta, até falhar nas duas séries de um par. O escore foi dado pelo total de séries corretamente repetidas.

Teste de Cubos: trata-se de um teste envolvendo habilidades de percepção, organização visuoespacial e execução motora, realizado através da tarefa de montagem de figuras abstratas (LEZAK *et al.*, 2004). O teste é uma medida das habilidades espaciais necessárias na vida cotidiana (GROTH-MARNAT e TEAL, 2000). Vários tipos de

doenças cerebrais podem comprometer o desempenho no teste, mas o prejuízo é mais marcante nas lesões do hemisfério direito, particularmente em regiões parietais posteriores (LEZAK *et al.*, 2004). Um estudo de neuroimagem funcional evidenciou ativação dessas áreas durante a execução do teste (CHASE *et al.*, 1984). Por outro lado, desempenho superior foi demonstrado em doenças do espectro do autismo (STEWART *et al.*, 2009). No presente estudo, 14 figuras bidimensionais de complexidade crescente foram apresentadas, uma de cada vez, e foi solicitado ao paciente que utilizasse blocos sólidos para montar cópias das figuras dentro de um tempo limite. O escore foi calculado considerando a equidade com os modelos e o tempo de execução.

3.4.4 Testes da 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler

Reconhecendo que, de modo similar à inteligência, a memória também é constituída por capacidades cognitivas segregadas, Wechsler desenvolveu uma escala para avaliação da memória na forma de uma bateria de testes que se tornou amplamente reconhecida e utilizada. No presente estudo, foram utilizados dois testes da 3ª edição da bateria (WMS-III) (WECHSLER, 1997b). Embora esses testes não tenham sido formalmente validados na população brasileira, seu uso é difundido em termos de pesquisa e prática clínica (NOFFS *et al.*, 2002). Os testes foram os seguintes:

Teste de memória lógica: trata-se de um teste de evocação de histórias desenhado para refletir o desempenho da memória para as demandas cotidianas relacionadas à aquisição de informações relevantes a partir do conteúdo de conversas e dos meios de comunicação (LEZAK *et al.*, 2004). O teste utilizou o seguinte protocolo: uma breve história “A” foi lida para o paciente e imediatamente após foi solicitado que o mesmo a relatasse. A seguir, o mesmo foi feito com uma breve história “B” duas vezes. Cerca de 30 minutos após, foi solicitado ao paciente que relatasse novamente as duas histórias. A pontuação para cada relato foi dada por elementos de semelhança com a história original. O parâmetro “1ª evocação” foi calculado pela soma do primeiro relato da história “A” e “B”. O parâmetro “evocação imediata” correspondeu à soma do primeiro relato da história “A” e “B”, e do segundo relato da história “B”. O parâmetro “evocação tardia” foi calculado pela soma da pontuação dos relatos de ambas as histórias após 30 minutos.

Teste de reprodução visual: a reprodução e o reconhecimento de figuras abstratas são afetados na deterioração cognitiva associada a

várias doenças cerebrais, incluindo a doença de Alzheimer, doença de Huntington, esclerose múltipla, alcoolismo e TCE (LEZAK *et al.*, 2004). No teste, cinco figuras abstratas padrão foram apresentadas ao paciente, uma de cada vez, durante 10 segundos, e foi requerido que o mesmo as desenhasse a partir de sua memória. Cerca de 30 minutos depois, foi novamente solicitado que o paciente desenhasse as cinco figuras a partir de sua memória. Por fim, foi requerido que o paciente reconhecesse as cinco figuras em meio a um catálogo de 48 figuras. Os escores da reprodução imediata e tardia e do reconhecimento foram calculados por uma tabela padrão, permitindo pontuações parciais por similaridade.

3.4.5 Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey

O Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey (RAVLT) é um teste envolvendo lista de palavras, criado na década de 1960 para avaliação da memória verbal episódica (REY, 1964). O teste é bastante utilizado por sua capacidade de fornecer informações sobre diferentes aspectos da memória, incluindo a eficiência da aprendizagem, os efeitos de interferências, a evocação de curto e longo prazo, e a capacidade de reconhecimento (LEZAK *et al.*, 2004). As diferentes medidas do teste são afetadas por vários tipos de doenças cerebrais, o que indica a participação de outras funções cognitivas, tais como atenção, concentração, motivação, percepção auditiva e compreensão verbal (POWELL *et al.*, 1991). No presente estudo, foi utilizado o seguinte protocolo: uma lista padrão “A” de 15 palavras foi lida pausadamente e imediatamente foi solicitado ao paciente que dissesse o máximo de palavras da lista que lembrasse. O procedimento foi então repetido mais quatro vezes. O número total de palavras corretamente evocadas nas cinco repetições foi anotado como “aquisição total”. A seguir foi lida uma lista padrão “B” e solicitado ao paciente que a evocasse, como distração. Foi requerido então que o paciente novamente dissesse as palavras da lista “A” e o resultado foi anotado como “evocação imediata”. Após cerca de 30 minutos, a evocação da lista “A” foi solicitada mais uma vez e anotada como “evocação tardia”. Finalmente, uma lista escrita contendo as palavras da lista “A” e “B” e palavras novas foi apresentada, e foi solicitado ao paciente que marcasse as palavras da lista “A”. O resultado foi anotado como “reconhecimento”. O RAVLT foi validado no Brasil (DINIZ *et al.*, 2000).

3.5 AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

3.5.1 Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do Eixo I do DSM-IV

A Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do Eixo I do DSM-IV (SCID-I) objetiva a identificação dos principais transtornos mentais através da abordagem sistemática dos critérios diagnósticos do DSM-IV (FIRST *et al.*, 1996). Apesar do nome, a SCID-I é um instrumento semi-estruturado, já que muitas vezes se utiliza de perguntas abertas que permitem respostas descritivas sujeitas a algum grau de interpretação pelo entrevistador. Faz parte da SCID-I uma avaliação preliminar na forma de uma anamnese sucinta para coleta de dados sócio-demográficos e histórico médico, bem como estabelecimento de vínculo com o paciente. A SCID-I abrange sintomas atuais e prévios, de acordo com os critérios diagnósticos de cada transtorno. No presente estudo foi utilizada uma versão validada no Brasil (TAVARES, 1996). Os seguintes diagnósticos foram contemplados: transtorno depressivo maior, transtorno bipolar I e II, esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, abuso e dependência de substâncias, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de adaptação. Vale lembrar que a SCID-I não contempla o diagnóstico de alteração de personalidade devido a uma condição médica geral. A SCID-I tem sido bastante utilizada como um “padrão-ouro” em pesquisa, guardadas as devidas limitações desse conceito na psiquiatria (SPITZER, 1983; SPITZER *et al.*, 1992; FENNIG *et al.*, 1994).

3.5.2 Escala de Depressão de Hamilton

A escala de depressão de Hamilton (HAM-D) foi desenvolvida há mais de 50 anos, porém ainda é bastante empregada na avaliação da depressão (HAMILTON, 1960). A HAM-D é uma escala heteroaplicada, isto é, pontuada de acordo com a avaliação do entrevistador. A escala tem considerável ênfase nos sintomas somáticos e vegetativos da depressão. O objetivo primário da HAM-D é medir a intensidade dos sintomas: são bastante difundidas as pontuações de 8 a 13 para depressão leve, de 14 a 18 para depressão moderada, de 19 a 22 para depressão grave, e de 23 ou mais para depressão muito grave; no entanto, esses pontos de corte não são livres de controvérsia

(FOURNIER *et al.*, 2010; ZIMMERMAN *et al.*, 2013). A escala também pode ser útil para o rastreamento da depressão e a definição de remissão clínica (LEENTJENS *et al.*, 2000; ZIMMERMAN *et al.*, 2013). No presente estudo, foi utilizada uma versão de 17 itens validada no Brasil (MORENO e MORENO, 1998).

3.5.3 Inventário de Depressão de Beck

O inventário de depressão de Beck (BDI) (BECK *et al.*, 1961) é composto por 21 questões de múltipla escolha preenchidas pelo próprio paciente. O BDI valoriza os sintomas “cognitivos” da depressão, com diversas questões abordando o conteúdo do pensamento. Os pontos de corte originais para gravidade são os seguintes: menor que 10 para depressão ausente ou mínima, de 10 a 18 para depressão leve a moderada, de 19 a 29 para depressão moderada a grave, e maior que 30 para depressão grave (BECK *et al.*, 1988). No presente estudo foi utilizada uma versão validada no Brasil (GORENSTEIN e ANDRADE, 1996) e foi adotada a abordagem de ler os itens de forma neutra e pausada para os pacientes, deixando-os escolher livremente as opções que considerassem mais adequadas. A administração verbal do BDI é uma estratégia válida (GRIFFIN e KOGUT, 1988; SMARR e KEEFER, 2011).

3.5.4 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) foi originalmente criada para rastrear transtornos depressivos e de ansiedade em pacientes com doenças médicas gerais, diferenciando-os do estresse emocional e dos sintomas físicos causados por essas doenças (ZIGMOND e SNAITH, 1983; SNAITH, 2003). Para isso, a HADS enfatiza os sintomas de anedonia e minimiza o peso dos sintomas somáticos e vegetativos da depressão. A HADS é composta por uma subescala de depressão (HADS-D) e uma subescala de ansiedade. (HADS-A) Originalmente, um ponto de corte de 8 ou mais foi proposto tanto na HADS-D como na HADS-A; esse ponto de corte foi validado em diversos estudos com doenças médicas gerais (BJELLAND *et al.*, 2002). A HADS é autoaplicada, desenhada para o paciente ler e selecionar as respostas, mas a aplicação verbal por um entrevistador também pode ser feita (SNAITH, 2003; AL-ADAWI *et al.*, 2007; SMARR e KEEFER, 2011). No presente estudo, foi utilizada uma

versão validada no Brasil (BOTEGA *et al.*, 1998), com a abordagem de ler os itens para os pacientes, de modo análogo ao feito com o BDI.

3.5.5 Diagnóstico de alteração de personalidade devido a TCE

O diagnóstico de alteração de personalidade devido a TCE foi feito de acordo com os critérios do DSM-IV-TR (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000), descritos no **quadro 3**. Ao final de cada avaliação psiquiátrica, os entrevistadores haviam adquirido um conhecimento bastante detalhado do quadro do paciente, a ponto de estarem aptos a realizar um diagnóstico baseado na melhor estimativa (LECKMAN *et al.*, 1982; SPITZER, 1983; ABORAYA *et al.*, 2005). Nesse momento, questões abertas adicionais eram feitas aos pacientes e acompanhantes para o esclarecimento dos critérios diagnósticos específicos, se necessário. Por exemplo, um familiar poderia ser inquirido se ele acreditava que a personalidade do paciente havia mudado após o TCE, o que seria exatamente essa mudança, como se manifestava, e quando havia começado. Isso permitia ao entrevistador identificar manifestações dos tipos específicos de alteração de personalidade e verificar a ocorrência de uma relação temporal precoce com o trauma e de um caráter duradouro dos sintomas, características esperadas para o transtorno. Como a SCID-I já havia sido aplicada, o entrevistador também era capaz de descartar ou julgar clinicamente outros transtornos psiquiátricos que pudessem causar os sintomas de alteração de personalidade.

3.6 VARIÁVEIS

Os resultados das escalas de avaliação de depressão e dos testes neuropsicológicos constituíram variáveis numéricas discretas. Os escores brutos dos testes neuropsicológicos foram utilizados devido à escassez de dados normativos na população brasileira. Quando o avaliador percebeu que um indivíduo era incapaz de entender ou responder apropriadamente um teste, o resultado foi anotado como dados faltantes. A variável categórica “depressão” foi definida por um episódio depressivo maior do transtorno depressivo maior de acordo com a SCID-I, que considera o preenchimento dos critérios diagnósticos na época da avaliação ou nos 30 dias prévios. A variável “alteração de personalidade” foi definida pelos critérios do DSM-IV-TR, conforme anteriormente discutido. A variável categórica “transtornos de ansiedade” foi definida pelo diagnóstico de transtorno de ansiedade

generalizada, transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático ou transtorno obsessivo-compulsivo de acordo com a SCID-I, que considera a presença de sintomas na época da avaliação ou nos 30 dias prévios. A variável categórica “abuso ou dependência de substâncias” foi definida pelo diagnóstico de abuso ou dependência de qualquer uma das substâncias avaliadas pela SCID-I, com uso da substância na época da avaliação ou nos 30 dias prévios. A variável “escore na GCS” considerou três categorias de pontuação na GCS. Os dados para a variável “causa do TCE” foram coletados na fase aguda, com as categorias de acidente de trânsito, queda e agressão. A variável “duração da PTA” teve uma categorização de até 30 dias e mais de 30 dias, e foi definida retrospectivamente na ocasião da avaliação psiquiátrica perguntando ao paciente suas primeiras lembranças após o TCE (MCMILLAN *et al.*, 1996). A variável numérica “escolaridade” foi definida pelo total de anos de estudo, sendo que eventuais séries de repetências somaram apenas um ano. A variável categórica “uso de medicamentos psicotrópicos” considerou o uso de antiepiléticos, estabilizadores do humor, antidepressivos, benzodiazepínicos e antipsicóticos na época da avaliação ou nos 30 dias prévios.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas e os gráficos foram feitos com os programas SPSS 17.0 (SPPS Inc, Chicago, Estados Unidos da América), MedCalc 12.7 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica) e GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla, Estados Unidos da América). As associações entre variáveis categóricas foram analisadas por regressão logística binária e expressas em razões de chances com intervalos de confiança de 95%. As variáveis numéricas foram analisadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e quanto à homocedasticidade pelo teste de Levene. Na comparação de dois grupos, foram utilizados os seguintes testes: teste *t* não pareado no caso de distribuição normal e variâncias similares; teste *t* não pareado com correção de Welch no caso de distribuição normal e diferença significativa entre as variâncias; e teste de Mann-Whitney *U* no caso de distribuição não normal. Na comparação de mais de dois grupos, foi feita a análise de variância de uma via com *post hoc* de Bonferroni no caso de distribuição normal e variâncias similares; caso contrário, foi feito o teste de Kruskal-Wallis com *post hoc* de Dunn. Um nível de significância de 0,05 foi escolhido para todas as comparações.

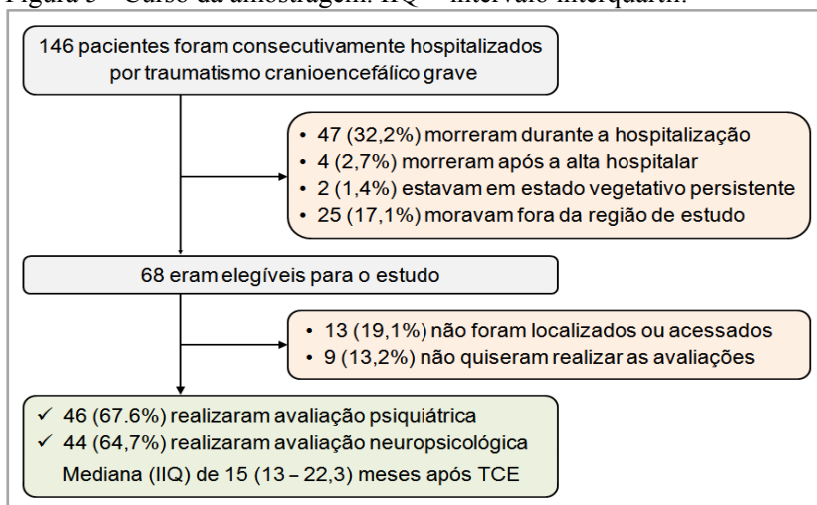
Curvas ROC empíricas foram geradas utilizando as variáveis das escalas de avaliação de depressão e dos testes neuropsicológicos como preditoras, e a variável depressão ou alteração de personalidade como desfecho. A sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN foram calculados para os todos os pontos de corte possíveis (coordenadas da curva), com intervalos de confiança de 95% determinados por método binomial exato (BROWN e DAVIS, 2006). Os valores de AUC foram calculados por soma trapezoidal, com intervalos de confiança de 95% determinados por método binomial exato. As curvas foram testadas em relação à hipótese nula de $AUC = 0,5$ (ausência completa de capacidade discriminativa) e comparadas entre si pelo método descrito por Hanley e McNeil (1983). O ponto mais próximo da coordenada (0,1) e o ponto de maior índice de Youden foram calculados como pontos de corte ótimos (AKOBENG, 2007b). Os escores z foram calculados para as variáveis dos testes neuropsicológicos pela subtração entre o escore bruto de um caso e a média dos controles, dividida pelo desvio padrão dos controles.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

A **figura 5** ilustra o curso da amostragem. De 146 pacientes hospitalizados consecutivamente por TCE grave entre abril de 2006 e julho de 2011, 32,2% morreram durante a hospitalização, 1,4% evoluíram para estado vegetativo persistente, 2,7% morreram após alta hospitalar (mas antes das avaliações de fase crônica) e 17,1% moravam fora da área de estudo. Dos 68 pacientes elegíveis, 19,1% não puderam ser localizados ou acessados e 13,2% não aceitaram fazer as avaliações de fase crônica, restando 46 pacientes com avaliação psiquiátrica realizada. Entre eles, dois pacientes não realizaram avaliação neuropsicológica. Os pacientes foram considerados não localizados quando os telefones e endereços obtidos na fase aguda não permitiram a localização na fase crônica (eram incompatíveis ou inexistentes). Dois pacientes não puderam ser acessados (um deles havia se tornado um morador de rua e o outro estava preso, segundo os familiares). As justificativas para não aceitação das avaliações foram diversas: alguns pacientes relataram não ver sentido nas avaliações, pois se sentiam bem ou já faziam o acompanhamento médico de eventuais problemas; outros pacientes alegaram dificuldades em vir ao hospital, mas não quiseram receber visita domiciliar.

Figura 5 - Curso da amostragem. IIQ = intervalo interquartil.



As avaliações foram feitas em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após a admissão hospitalar (mínimo 9 e máximo 35 meses). Os pacientes eram em sua maioria do sexo masculino (82,6%), jovens (idade na ocasião do TCE de média \pm DP de 31,1 \pm 11,5 anos, mínimo 16 e máximo 68 anos) e a maioria deles tinha somente educação primária (63,1% com até 8 anos de estudo, média \pm DP de 10,2 \pm 4,9 anos, mínimo 0 e máximo 23 anos). As causas de TCE foram acidentes de trânsito (77,3%), quedas (15,9%) e agressão (6,8%). A média \pm DP do escore na GCS foi de 5,4 \pm 1,9 e a mediana (intervalo interquartil) foi de 6 (3 – 7); a porcentagem de pacientes com escores na GCS de 3 – 4, 5 – 6, e 7 – 8 foi 36,4%, 27,2% e 36,4%, respectivamente. Metade dos pacientes relatou uma PTA de mais de 30 dias de duração.

4.2 FREQUÊNCIA DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

A **tabela 1** descreve os transtornos psiquiátricos na amostra em termos de frequência, relação temporal com o TCE e presença de sintomas na ocasião da avaliação ou nos 30 dias que a antecederam. O transtorno depressivo maior e o abuso de álcool foram os diagnósticos mais frequentes ao longo da vida. Quando apenas manifestações atuais foram consideradas, os diagnósticos mais frequentes foram transtorno depressivo maior, alteração de personalidade devido a TCE e transtorno de ansiedade generalizada. A maior parte dos casos de transtorno depressivo maior iniciou após o TCE. Excluindo os transtornos relacionados a substâncias, 54,3% dos pacientes desenvolveram algum novo transtorno psiquiátrico após o TCE. O principal tipo de alteração de personalidade foi o apático.

4.3 DESEMPENHO COGNITIVO DE CONTROLES E PACIENTES

A **tabela 2** mostra a comparação entre controles e pacientes com TCE em termos de características demográficas básicas e desempenho nos testes neuropsicológicos. Os testes estão listados de acordo com os domínios cognitivos primariamente envolvidos. Os controles e os pacientes com TCE não se diferenciaram quanto às características demográficas básicas. Os pacientes com TCE demonstraram desempenho inferior em todos os testes de memória verbal e visual, e em alguns testes de linguagem e raciocínio verbal. Não houve diferença

estatisticamente significativa nos testes envolvendo os domínios de atenção, memória de trabalho e habilidades visuoespaciais.

Tabela 1 - Frequência de transtornos psiquiátricos na amostra e relação cronológica com o traumatismo cranioencefálico. Os pacientes foram avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após o trauma.

DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO	Frequência ^a	Início dos sintomas		Sintomas atuais ^b
		n (%) ^c		
		pré-TCE n (%) ^d	pós-TCE n (%) ^d	
<i>n</i> = 46 pacientes				
Transtorno depressivo maior	16 (34,8)	3 (18,7)	13 (81,3)	14 (30,4)
Transtorno depressivo SOE	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)
Transtorno bipolar I	2 (4,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (2,2) ^e
Transtorno delirante	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)
Transtorno psicótico breve	1 (2,2)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Transtorno psicótico induzido por substância	1 (2,2)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Transtorno de ansiedade generalizada	7 (15,2)	1 (14,3)	6 (85,7)	7 (15,2)
Transtorno de pânico	1 (2,2)	1 (100)	0 (0,0)	1 (2,2)
Transtorno de estresse pós-traumático	2 (4,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (4,3)
Transtorno obsessivo-compulsivo	1 (2,2)	1 (100)	0 (0,0)	1 (2,2)
Transtorno de ajustamento	1 (2,2)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abuso de álcool	16 (34,8)	15 (93,7)	1 (6,3)	5 (10,9)
Dependência de álcool	5 (10,9)	2 (40,0)	3 (60,0)	4 (8,7)
Abuso ou dependência de maconha	11 (23,9)	10 (90,9)	1 (9,1)	5 (10,9)
Abuso ou dependência de cocaína	5 (10,9)	4 (80,0)	1 (20,0)	2 (4,3)
Abuso ou dependência de estimulantes	2 (4,3)	2 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abuso ou dependência de sedativos	1 (2,2)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abuso ou dependência de opióides	1 (2,2)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alteração de personalidade	14 (30,4)	NA	NA	14 (30,4)
Tipo apático	6 (13,0)	NA	NA	6 (13,0)
Tipo desinibido	3 (6,5)	NA	NA	3 (6,5)
Tipo agressivo	3 (6,5)	NA	NA	3 (6,5)
Tipo combinado	2 (4,3)	NA	NA	2 (4,3)

^a frequência em qualquer momento da vida; ^b sintomas do transtorno presentes na ocasião da avaliação ou nos 30 dias antecedentes; ^c proporção em relação ao número total de pacientes; ^d proporção em relação ao número de pacientes com o diagnóstico; ^e os sintomas nesse caso eram de episódio depressivo maior. SOE = sem outra especificação; NA = não aplicável (o diagnóstico de alteração de personalidade pressupõe início posterior ao traumatismo cranioencefálico).

Tabela 2 - Comparação entre variáveis demográficas e neuropsicológicas de controles e pacientes em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave.

VARIÁVEIS	CONTROLE <i>n</i> = 26 (%)	TCE <i>n</i> = 44 (%)	OR (IC 95%)	<i>p</i> ^a
Sexo				
Feminino	8 (30,8)	8 (18,2)	1,00	
Masculino	18 (69,2)	36 (81,8)	2,0 (0,65 – 6,20)	0,23
Idade (anos), média ± DP ^b	38,2 ± 13,4	32,7 ± 11,9	NA	0,08
Escolaridade (anos), média ± DP	9,0 ± 4,7	10,2 ± 4,9	NA	0,32
Testes neuropsicológicos (escore bruto), média ± DP				
<i>Memória verbal e visual</i>				
RAVLT – aquisição total ^c	44,0 ± 10,5	34,3 ± 12,2	NA	< 0,01
RAVLT – evocação imediata ^c	8,6 ± 3,2	5,6 ± 3,6	NA	< 0,001
RAVLT – evocação tardia ^c	8,9 ± 3,4	5,7 ± 3,7	NA	< 0,001
RAVLT – reconhecimento ^d	11,6 ± 2,9	8,6 ± 5,4	NA	< 0,01
WMS-III Memória Lógica – 1 ^a evocação ^c	21,2 ± 7,5	16,9 ± 8,5	NA	0,04
WMS-III Memória Lógica – evocação imediata ^c	34,7 ± 10,7	27,6 ± 13,1	NA	0,02
WMS-III Memória Lógica – evocação tardia ^c	20,3 ± 9,2	14,5 ± 10,3	NA	0,02
WMS-III Reprodução Visual – evocação imediata ^c	76,8 ± 18,5	61,6 ± 26,5	NA	0,01
WMS-III Reprodução Visual – evocação tardia ^c	57,7 ± 23,8	37,3 ± 24,1	NA	< 0,01
WMS-III Reprodução visual – reconhecimento ^f	42,0 ± 3,7	38,8 ± 5,8	NA	< 0,01
<i>Linguagem e raciocínio verbal</i>				
Fluência fonêmica ^c	27,8 ± 8,3	19,7 ± 10,8	NA	< 0,01
Fluência semântica ^c	14,9 ± 4,4	11,1 ± 4,9	NA	< 0,01
WAIS-III Vocabulário ^c	30,6 ± 10,2	25,7 ± 11,5	NA	0,08
WAIS-III Semelhanças ^c	19,9 ± 7,8	17,0 ± 7,1	NA	0,12
<i>Atenção e memória de trabalho</i>				
WAIS-III Dígitos - direto	7,8 ± 2,2	7,4 ± 2,2	NA	0,48
WAIS-III Dígitos - indireto	4,9 ± 2,0	4,5 ± 2,3	NA	0,39
WAIS-III Dígitos - total	12,7 ± 3,8	11,8 ± 4,2	NA	0,40
<i>Habilidades visuoespaciais e motoras</i>				
WAIS-III Cubos	33,3 ± 12,0	28,3 ± 13,6	NA	0,13

a variáveis categóricas foram analisadas por regressão logística binária e variáveis numéricas foram analisadas por teste t não pareado, teste t não pareado com correção de Welch ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a normalidade e homocedasticidade de distribuição; dois pacientes sem avaliação neuropsicológica foram excluídos; b idade na ocasião da avaliação; c dados faltantes em um paciente; d dados faltantes em oito pacientes; e dados faltantes em dois pacientes; f dados faltantes em três pacientes. OR = razão de chances; IC = intervalo de confiança; NA = não aplicável; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3^a edição da Escala de

Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos.

4.4 DIAGNÓSTICO DE DEPRESSÃO COMO DESFECHO

A **tabela 3** mostra a comparação entre pacientes com TCE com e sem diagnóstico de depressão em termos de características demográficas e clínicas básicas, desempenho cognitivo, frequência dos principais diagnósticos psiquiátricos e escore nas escalas de avaliação de depressão. Como esperado, os escores nas escalas de avaliação de depressão foram maiores nos pacientes com diagnóstico de depressão definido pela SCID-I. Os pacientes com depressão tiveram um desempenho pior na evocação tardia do teste de Reprodução Visual da WMS-III.

Uma análise ROC foi realizada utilizando os testes neuropsicológicos e as escalas de avaliação de depressão como variáveis preditoras e o diagnóstico psiquiátrico de depressão como variável de desfecho. A **tabela 4** mostra a AUC com intervalos de confiança para cada variável preditora. Todas as escalas de avaliação de depressão tiveram uma AUC significativamente maior que 0,5, evidenciando capacidade discriminativa. Por outro lado, nenhum dos testes neuropsicológicos demonstrou capacidade discriminativa para depressão. O BDI, a HADS e a HADS-D tiveram uma excelente validade global (AUC maior que 0,9), enquanto que a HAM-D e a HADS-A tiveram uma boa validade global (AUC entre 0,8 e 0,9). Quando as AUCs desses instrumentos foram comparadas entre si, a única diferença significativa foi uma maior validade global da HADS versus a própria subescala de ansiedade da HADS (**tabela 5**).

A **tabela 6** lista os pontos de corte selecionados das escalas de avaliação de depressão. O **apêndice A** lista todos os pontos de corte disponíveis para cada escala. Foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN para cada ponto de corte, com os respectivos intervalos de confiança. Estão destacados os pontos de corte ótimos, definidos pela menor distância da coordenada (0,1) e o maior índice de Youden; em todas as curvas, ambos os critérios definiram o mesmo ponto. Os pontos de corte ótimos do BDI, da HADS e da HADS-D determinaram elevadas sensibilidade e especificidade. O ponto de corte ótimo da HAM-D teve uma elevada sensibilidade ainda com uma boa especificidade. O ponto de corte ótimo da HADS-A determinou uma especificidade elevada, porém à custa de uma considerável redução da sensibilidade. A **figura 6** mostra graficamente

as curvas ROC com os intervalos de confiança das coordenadas. A **figura 7** mostra os pontos de corte ótimos no contexto da comparação dos escores nas escalas de avaliação de depressão.

Tabela 3 - Comparação de variáveis demográficas, clínicas, neuropsicológicas e psiquiátricas entre pacientes com traumatismo cranioencefálico grave com e sem diagnóstico de depressão, avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após o trauma.

VARIÁVEIS	Depressão		OR (IC 95%)	p ^a
	Sim n = 14 (%)	Não n = 32 (%)		
Sexo				
Feminino	2 (25,0)	6 (75,0)	1,00	
Masculino	12 (31,6)	26 (68,4)	1,39 (0,24 – 7,89)	0,71
Idade (anos), média ± DP ^b	33,0 ± 8,2	30,3 ± 12,7	NA	0,47
Escolaridade (anos de estudo), média ± DP	9,1 ± 4,3	10,7 ± 5,1	NA	0,33
Escore na GCS ^c				
3 – 4	3 (18,8)	13 (81,2)	1,00	
5 – 6	4 (33,3)	8 (66,7)	2,60 (0,52 – 13,04)	
7 – 8	6 (37,5)	10 (62,5)	2,17 (0,38 – 12,31)	0,49
Duração da PTA				
Até 30 dias	8 (34,8)	15 (65,2)	1,00	
Mais de 30 dias	6 (26,1)	17 (73,9)	0,66 (0,19 – 2,35)	0,52
Causa do TCE ^e				
Acidente de trânsito	9 (26,5)	25 (73,5)	1,00	
Queda	2 (28,6)	5 (71,4)	1,11 (0,18 – 6,78)	
Agressão	2 (66,7)	1 (33,3)	5,56 (0,45 – 68,94)	0,41
Uso de medicamentos psicotrópicos ^d				
Sim	4 (44,4)	5 (55,6)	1,00	
Não	10 (27,0)	27 (73,0)	0,46 (0,10 – 2,08)	0,32
Testes neuropsicológicos (escore bruto), média ± DP				
<i>Memória verbal e visual</i>				
RAVLT – aquisição total ^e	30,6 ± 9,0	35,8 ± 13,1	NA	0,20
RAVLT – evocação imediate ^e	4,6 ± 2,6	5,9 ± 4,0	NA	0,39
RAVLT – evocação tardia ^e	5,1 ± 2,8	5,9 ± 4,1	NA	0,43
RAVLT – reconhecimento ^f	5,3 ± 1,0	5,6 ± 1,8	NA	0,18
WMS-III Memória Lógica – 1ª evocação ^e	14,0 ± 8,5	18,1 ± 8,3	NA	0,15
WMS-III Memória Lógica – evocação imediata ^e	22,8 ± 12,9	29,6 ± 12,9	NA	0,12
WMS-III Memória Lógica – evocação tardia ^e	11,7 ± 10,4	15,7 ± 10,2	NA	0,25
WMS-III Reprodução ^d				
Visual – evocação imediata	54,8 ± 26,2	64,6 ± 26,5	NA	0,27

Continua na próxima página

VARIÁVEIS	Depressão		OR (IC 95%)	<i>p</i> ^a
	Sim <i>n</i> = 14 (%)	Não <i>n</i> = 32 (%)		
Continuação				
WMS-III Reprodução Visual – evocação tardia ^g	27,2 ± 15,7	41,9 ± 26,0	NA	0,03
WMS-III Reprodução visual – reconhecimento ^h	36,8 ± 4,9	39,7 ± 6,0	NA	0,15
<i>Linguagem e raciocínio verbal</i>				
Fluência fonêmica ^g	17,9 ± 11,0	20,6 ± 10,8	NA	0,47
Fluência semântica ^g	11,9 ± 5,2	10,8 ± 4,9	NA	0,54
WAIS-III Vocabulário ^c	23,8 ± 13,2	26,6 ± 10,9	NA	0,47
WAIS-III Semelhanças ^g	15,2 ± 7,8	17,8 ± 6,7	NA	0,29
<i>Atenção e memória de trabalho</i>				
WAIS-III Dígitos – direto ^c	7,1 ± 2,3	7,52 ± 2,2	NA	0,55
WAIS-III Dígitos – indireto ^c	4,1 ± 2,5	4,6 ± 2,2	NA	0,49
WAIS-III Dígitos – total ^c	11,2 ± 4,4	12,1 ± 4,11	NA	0,48
<i>Habilidades visuoespaciais e motoras</i>				
WAIS-III Cubos ^c	26,9 ± 11,4	28,8 ± 14,5	NA	0,66
Alteração de personalidade				
Sim	5 (35,7)	9 (64,3)	1,00	
Não	9 (28,1)	23 (71,9)	0,70 (0,19 – 2,68)	0,61
Transtornos de ansiedadeⁱ				
Sim	5 (55,6)	4 (44,4)	1,00	
Não	9 (24,3)	28 (75,7)	0,26 (0,06 – 1,17)	0,08
Abuso ou dependência de substâncias^j				
Sim	4 (28,6)	10 (71,4)	1,00	
Não	10 (31,3)	22 (68,7)	1,14 (0,29 – 4,52)	0,86
HAM-D (escore), mediana (IQ)	15,5 (10,3 – 18,5)	2,0 (1,0 – 6,0)	NA	< 0,0001
BDI^c (escore), média ± DP	22,2 ± 9,0	5,6 ± 4,4	NA	< 0,0001
HADS^k (escore), média ± DP	19,2 ± 7,2	6,1 ± 4,3	NA	< 0,0001
HADS-D^k (escore), média ± DP	10,4 ± 3,9	2,8 ± 2,6	NA	< 0,0001
HADS-A^k (escore), média ± DP	8,9 ± 5,2	3,3 ± 2,6	NA	< 0,01

^a variáveis categóricas foram analisadas por regressão logística binária e variáveis numéricas foram analisadas por teste *t* não pareado, teste *t* não pareado com correção de Welch ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a normalidade e homocedasticidade de distribuição; ^b idade na ocasião do trauma; ^c dados faltantes em dois pacientes; ^d anti-epiléticos, antidepressivos, benzodiazepínicos ou antipsicóticos na época da avaliação; ^e dados faltantes em três pacientes; ^f dados faltantes em dez pacientes; ^g dados faltantes em quatro pacientes; ^h dados faltantes em cinco pacientes; ⁱ qualquer transtorno de ansiedade atual pela SCID-I; ^j abuso ou dependência atuais de qualquer substância pela SCID-I; ^k dados faltantes em um paciente. OR = razão de chances; IC = intervalo de confiança; DP = desvio padrão; IQQ = intervalo interquartil; NA = não aplicável; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler;

WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; BDI = Inventário de Depressão de Beck; HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D = subescala de depressão da HADS; HADS-A = subescala de ansiedade da HADS.

Tabela 4 - Validade global e capacidade discriminativa dos testes neuropsicológicos e das escalas de avaliação de depressão de acordo com análise de característica de operação do receptor utilizando o diagnóstico psiquiátrico de depressão como desfecho, em pacientes avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave.

DEPRESSÃO COMO DESFECHO

Testes neuropsicológicos e escalas de depressão	AUC (IC 95%)	<i>p</i> ^a
Testes neuropsicológicos		
<i>Memória verbal e visual</i>		
RAVLT – aquisição total	0,633 (0,473 – 0,775)	0,17
RAVLT – evocação imediata	0,581 (0,421 – 0,729)	0,41
RAVLT – evocação tardia	0,563 (0,403 – 0,713)	0,51
RAVLT – reconhecimento	0,650 (0,473 – 0,801)	0,17
WMS-III Memória Lógica – 1ª evocação	0,644 (0,483 – 0,784)	0,14
WMS-III Memória Lógica – evocação imediata	0,655 (0,495 – 0,793)	0,11
WMS-III Memória Lógica – evocação tardia	0,600 (0,440 – 0,746)	0,30
WMS-III Reprodução Visual – evocação imediata	0,624 (0,464 – 0,767)	0,20
WMS-III Reprodução Visual – evocação tardia	0,660 (0,498 – 0,799)	0,10
WMS-III Reprodução visual – reconhecimento	0,685 (0,522 – 0,821)	0,07
<i>Linguagem e raciocínio verbal</i>		
Fluência fonêmica	0,560 (0,398 – 0,712)	0,54
Fluência semântica	0,554 (0,393 – 0,708)	0,58
WAIS-III Vocabulário	0,597 (0,437 – 0,744)	0,32
WAIS-III Semelhanças	0,670 (0,508 – 0,807)	0,08

Atenção e memória de trabalho

Continua na próxima página

DEPRESSÃO COMO DESFECHO

Testes neuropsicológicos e escalas de depressão	AUC (IC 95%)	p^a
WAIS-III Dígitos – direto	0,583 (0,425 – 0,730)	0,39
WAIS-III Dígitos – indireto	0,560 (0,402 – 0,709)	0,54
WAIS-III Dígitos – total	0,565 (0,407 – 0,713)	0,50
<i>Habilidades visuoespaciais e motoras</i>		
WAIS-III Cubos	0,536 (0,379 – 0,687)	0,71
HAM-D	0,890 (0,762 – 0,963)	< 0,0001
BDI	0,946 (0,831 – 0,992)	< 0,0001
HADS	0,947 (0,836 – 0,992)	< 0,0001
HADS-D	0,937 (0,822 – 0,987)	< 0,0001
HADS-A	0,844 (0,705 – 0,935)	< 0,001

^a hipótese nula de AUC = 0,5. AUC = área sob a curva; IC = intervalo de confiança; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; BDI = Inventário de Depressão de Beck; HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D = subescala de depressão da HADS; HADS-A = subescala de ansiedade da HADS.

Tabela 5 - Comparação das áreas sob a curva de característica de operação do receptor das escalas de avaliação de depressão, utilizando o diagnóstico psiquiátrico de depressão como desfecho, em pacientes avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave.

DEPRESSÃO COMO DESFECHO	
Escalas de avaliação de depressão	<i>p</i> ^a
HAM-D vs. BDI ^b	0,42
HAM-D vs. HADS ^c	0,42
HAM-D vs. HADS-D ^c	0,54
HAM-D vs. HADS-A ^c	0,49
BDI vs. HADS ^b	0,89
BDI vs. HADS-D ^b	0,78
BDI vs. HADS-A ^b	0,07
HADS vs. HADS-D ^c	0,76
HADS vs. HADS-A ^c	0,01
HADS-D vs. HADS-A ^c	0,16

^a comparação pelo método de Hanley e McNeil (1983); ^b dados faltantes em três pacientes na comparação; ^c dados faltantes em um paciente na comparação. HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; BDI = Inventário de Depressão de Beck; HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D = subescala de depressão da HADS; HADS-A = subescala de ansiedade da HADS.

Tabela 6 - Pontos de corte selecionados das escalas de avaliação de depressão e suas respectivas estatísticas calculadas na análise de característica de operação do receptor utilizando o diagnóstico psiquiátrico de depressão como desfecho, em pacientes avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo crânioencefálico grave.

DEPRESSÃO COMO DESFECHO				
Escala e ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)
HAM-D				
≥ 7 †‡	92,9 (66,1 – 99,8)	78,1 (60,0 – 90,7)	65,0 (40,8 – 84,6)	96,2 (80,4 – 99,9)
≥ 8	85,7 (57,2 – 98,2)	81,3 (63,6 – 92,8)	66,7 (41,0 – 86,7)	92,9 (76,1 – 99,2)
≥ 10	78,6 (49,2 – 95,3)	90,6 (75,0 – 98,0)	78,6 (49,2 – 95,3)	90,6 (75,0 – 98,0)
≥ 15	57,1 (28,9 – 82,3)	100 (89,1 – 100)	100 (63,1 – 100)	84,2 (68,7 – 94,0)
BDI				
≥ 3	100 (75,3 – 100)	23,3 (9,9 – 42,3)	36,1 (20,8 – 53,8)	100 (59,0 – 100)
≥ 14 †‡	92,3 (64,0 – 99,8)	96,7 (82,8 – 99,9)	92,3 (64,0 – 99,8)	96,7 (82,8 – 99,9)
≥ 17	84,6 (54,6 – 98,1)	100 (88,4 – 100)	100 (69,2 – 100)	93,7 (79,2 – 99,2)
HADS				
≥ 9 †‡	100 (76,8 – 100)	80,7 (62,5 – 92,5)	70,0 (45,7 – 88,1)	100 (85,8 – 100)
≥ 10	85,7 (57,2 – 98,2)	83,9 (66,3 – 94,5)	70,6 (44,0 – 89,7)	92,9 (76,5 – 99,1)
≥ 17	71,4 (41,9 – 91,6)	96,8 (83,3 – 99,9)	90,9 (58,7 – 99,8)	88,2 (72,5 – 96,7)
≥ 21	50,0 (23,0 – 77,0)	100 (88,8 – 100)	100 (59,0 – 100)	81,6 (65,7 – 92,3)
HADS-D				
≥ 2	100 (76,8 – 100)	41,9 (24,5 – 60,9)	43,7 (26,4 – 62,3)	100 (75,3 – 100)
≥ 6 †‡	92,9 (66,1 – 99,8)	83,9 (66,3 – 94,5)	72,2 (46,5 – 90,3)	96,3 (81,0 – 99,9)
≥ 8	78,6 (49,2 – 95,3)	96,8 (83,3 – 99,9)	91,7 (61,5 – 99,8)	90,9 (75,7 – 98,1)
≥ 11	57,1 (28,9 – 82,3)	100 (88,8 – 100)	100 (63,1 – 100)	83,8 (68,0 – 93,8)
HADS-A				
≥ 3	100 (76,8 – 100)	48,4 (30,2 – 66,9)	46,7 (28,3 – 65,7)	100 (78,2 – 100)
≥ 7 †‡	64,3 (35,1 – 87,2)	87,1 (70,2 – 96,4)	69,2 (38,6 – 90,9)	84,4 (67,2 – 94,7)
≥ 9	50,0 (23,0 – 77,0)	93,6 (78,6 – 99,2)	77,8 (40,0 – 97,2)	80,6 (64,0 – 91,8)

† ponto mais próximo da coordenada (0, 1); ‡ ponto com o maior índice de Youden; IC = intervalo de confiança; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; BDI = Inventário de Depressão de Beck; HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D = subescala de depressão da HADS; HADS-A = subescala de ansiedade da HADS.

Figura 6 - Curvas de característica de operação do receptor das escalas de avaliação de depressão construídas utilizando o diagnóstico psiquiátrico de depressão como desfecho, em pacientes avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave. As coordenadas são representadas por círculos preenchidos e os intervalos de confiança por linhas tracejadas. † ponto mais próximo da coordenada (0, 1); ‡ ponto com o maior índice de Youden. HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; BDI = Inventário de Depressão de Beck; HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D = subescala de depressão da HADS; HADS-A = subescala de ansiedade da HADS.

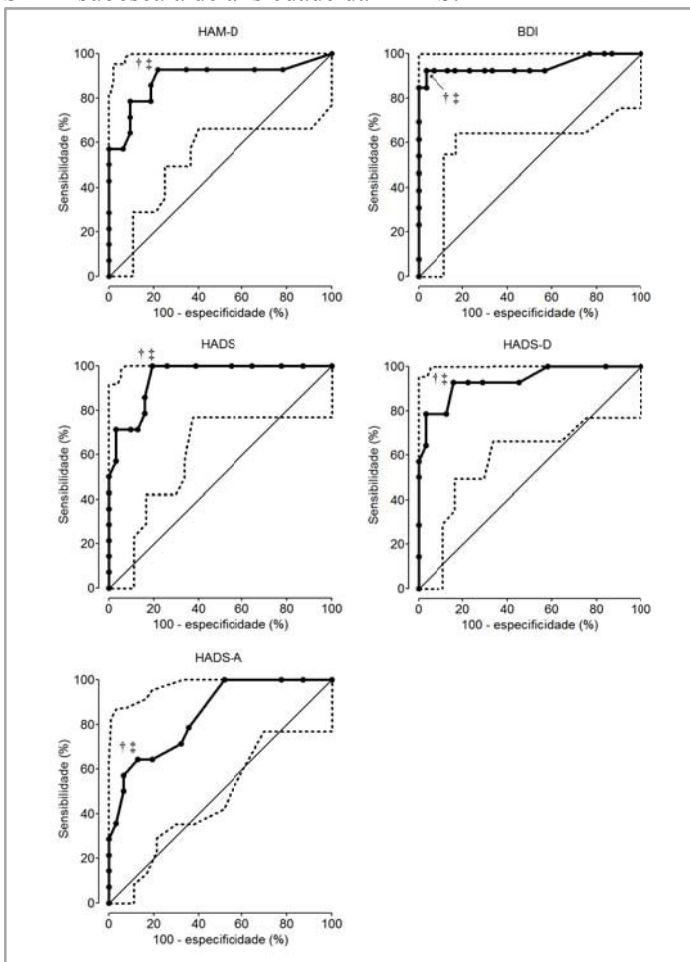
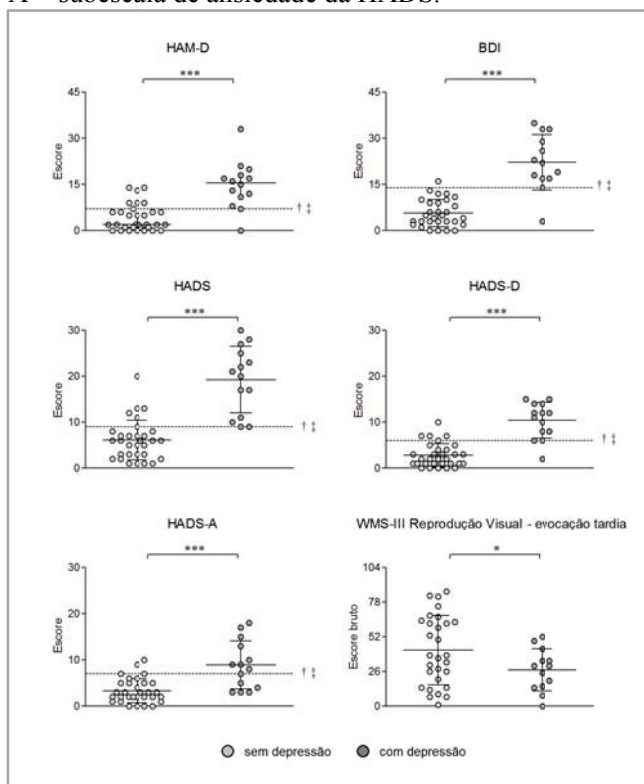


Figura 7 - Comparação dos escores nas escalas de avaliação de depressão e na evocação tardia do teste de Reprodução Visual da 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler (WMS-III) entre pacientes com traumatismo cranioencefálico grave com e sem diagnóstico de depressão, em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após o trauma. A média e o desvio padrão são mostrados, exceto no caso da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), onde a mediana e o intervalo interquartil são mostrados. Os escores foram analisados por teste t não pareado, teste t não pareado com correção de Welch ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a normalidade e homocedasticidade de distribuição. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$. † ponto mais próximo da coordenada (0, 1) na análise de característica de operação do receptor (ROC); ‡ ponto com o maior índice de Youden na análise ROC. BDI = Inventário de Depressão de Beck; HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D = subescala de depressão da HADS; HADS-A = subescala de ansiedade da HADS.



4.5 DIAGNÓSTICO DE ALTERAÇÃO DE PERSONALIDADE COMO DESFECHO

A **tabela 7** mostra a comparação entre pacientes com TCE com e sem diagnóstico de alteração de personalidade em termos de características demográficas e clínicas básicas, desempenho cognitivo, frequência dos principais diagnósticos psiquiátricos e escore nas escalas de avaliação de depressão. Os pacientes com e sem alteração de personalidade diferiram quanto à duração da PTA, que foi maior que 30 dias na maioria dos pacientes com alteração de personalidade e menor que 30 dias na maioria dos pacientes sem alteração de personalidade. Eles também diferiram na frequência de uso de medicamentos psicotrópicos, os quais eram utilizados pela maioria dos pacientes com alteração de personalidade e pela minoria dos pacientes sem alteração de personalidade. Os pacientes com alteração de personalidade tiveram um desempenho pior na maioria dos testes neuropsicológicos, em todos os domínios cognitivos avaliados. Os pacientes com alteração de personalidade pontuaram mais na HAM-D, mas não nas outras escalas de avaliação de depressão; também não houve diferença na frequência de um diagnóstico de depressão.

Uma análise ROC foi realizada utilizando os testes neuropsicológicos e as escalas de avaliação de depressão como variáveis preditoras e o diagnóstico psiquiátrico de alteração de personalidade como variável de desfecho. A **tabela 8** mostra a área sob a curva ROC com intervalos de confiança para cada variável preditora. Vários testes neuropsicológicos, em todos os domínios cognitivos avaliados, demonstraram capacidade discriminativa, com uma AUC significativamente maior que 0,5. Por outro lado, nenhuma das escalas de avaliação de depressão evidenciou capacidade discriminativa. Cinco testes tiveram uma boa validade global (AUC entre 0,8 e 0,9): os parâmetros de reconhecimento, evocação tardia e evocação imediata do RAVLT, o parâmetro de evocação tardia do teste de reprodução visual da WMS-III, e o teste de fluência fonêmica. Os demais testes tiveram uma validade global moderada. As AUCs dos testes com boa validade global não diferiram significativamente (**tabela 9**).

Uma vez que os pacientes com e sem alteração de personalidade tiveram frequências diferentes de uso de medicamentos psicotrópicos, que são potencialmente capazes de afetar a cognição (STEWART, 2005; PARK e KWON, 2008), foi realizada uma regressão logística binária para cada um dos cinco testes com boa validade global com a inclusão do uso de medicamentos psicotrópicos como covariável. Para todos

esses testes, as diferenças significativas de desempenho entre pacientes com e sem alteração de personalidade persistiram (**tabela 10**).

A **tabela 11** lista os pontos de corte selecionados dos testes neuropsicológicos que demonstraram capacidade discriminativa para alteração de personalidade. O **apêndice A** lista todos os pontos de corte disponíveis. Foi calculada a sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN para cada ponto de corte, com os respectivos intervalos de confiança. Também foi calculado o escore Z com base na média e DP dos controles. Estão destacados os pontos de corte ótimos, definidos pela maior proximidade com a coordenada (0,1) e o maior índice de Youden. Os testes que tiveram AUC maior ou igual a 0,8 demonstraram uma elevada sensibilidade ainda com uma razoável especificidade, e vice-versa. A **figura 8** mostra graficamente as curvas ROC com os intervalos de confiança das coordenadas.

A **figura 9** mostra a análise do desempenho cognitivo incluindo os controles. Os pontos de corte ótimos também são mostrados. Os pacientes com alteração de personalidade devido a TCE tiveram um desempenho pior que os controles em todos os testes, exceto na evocação tardia do teste de Memória Lógica da WMS-III e no teste de semelhanças da WAIS-III. Os pacientes com alteração de personalidade também demonstraram um desempenho inferior aos sem alteração de personalidade em todos os parâmetros avaliados do RAVLT e no teste da Reprodução Visual da WMS-III; o mesmo foi observado no teste de fluência fonêmica e nos testes de números indireto e total e cubos da WAIS-III. Por outro lado, os pacientes com TCE sem alteração de personalidade não se diferenciaram dos controles em nenhum dos testes.

Tabela 7 - Comparação de variáveis demográficas, clínicas, neuropsicológicas e psiquiátricas entre pacientes com traumatismo cranioencefálico grave com e sem diagnóstico de alteração de personalidade, avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após o trauma.

VARIÁVEL	Alteração de personalidade		OR (IC 95%)	p ^a
	Sim n = 14 (%)	Não n = 32 (%)		
Sexo				
Feminino	1 (12,5)	7 (87,5)	1,00	
Masculino	13 (34,2)	25 (65,8)	3,64 (0,40 – 32,85)	0,25
Idade (anos), média ± DP ^b	33,9 ± 12,7	29,9 ± 11,0	NA	0,28
Escolaridade (anos de estudo), média ± DP	9,4 ± 5,1	10,6 ± 4,8	NA	0,43

Continua na próxima página

VARIÁVEL	Alteração de personalidade		OR (IC 95%)	p ^a
	Sim n = 14 (%)	Não n = 32 (%)		
Continuação				
Escore na GCS^c				
3 – 4	5 (31,3)	11 (68,7)	1,00	
5 – 6	5 (41,7)	7 (58,3)	0,73 (0,16 – 3,45)	
7 – 8	4 (25,0)	12 (75,0)	1,57 (0,33 – 7,48)	0,64
Duração da PTA				
Até 30 dias	2 (8,7)	21 (91,3)	1,00	
Mais de 30 dias	12 (52,2)	11 (47,8)	11,5 (2,17 – 60,56)	< 0,01
Causa do TCE^c				
Acidente de trânsito	8 (23,5)	26 (76,5)	1,00	
Queda	4 (57,1)	3 (42,9)	4,33 (0,80 – 23,57)	
Agressão	2 (66,7)	1 (33,3)	6,50 (0,52 – 81,42)	0,11
Uso de medicamentos psicotrópicos^d				
Sim	7 (77,8)	2 (22,2)	1,00	
Não	7 (18,9)	30 (81,1)	0,07 (0,11 – 0,39)	< 0,01
Testes neuropsicológicos (escore bruto), média ± DP				
<i>Memória verbal e visual</i>				
RAVLT – aquisição total ^e	26,5 ± 9,0	37,6 ± 12,0	NA	< 0,01
RAVLT – evocação imediata ^e	2,9 ± 1,8	6,7 ± 3,6	NA	< 0,0001
RAVLT – evocação tardia ^e	2,9 ± 2,1	6,9 ± 3,6	NA	< 0,0001
RAVLT – reconhecimento ^f	4,3 ± 4,4	10,7 ± 4,6	NA	< 0,001
WMS-III Memória Lógica – 1ª evocação ^e	13,5 ± 9,6	18,3 ± 7,7	NA	0,09
WMS-III Memória Lógica – evocação imediata ^e	22,5 ± 14,9	29,8 ± 11,8	NA	0,09
WMS-III Memória Lógica – evocação tardia ^e	11,1 ± 11,3	16,0 ± 9,6	NA	0,15
<i>WMS-III Reprodução</i>				
Visual – evocação imediata ^e	44,3 ± 28,8	70,0 ± 21,0	NA	< 0,01
WMS-III Reprodução Visual – evocação tardia ^g	19,5 ± 14,5	45,3 ± 23,4	NA	< 0,001
WMS-III Reprodução visual – reconhecimento ^h	34,8 ± 6,9	40,5 ± 4,4	NA	< 0,01
<i>Linguagem e raciocínio verbal</i>				
Fluência fonêmica ^g	12,0 ± 6,3	23,2 ± 10,6	NA	< 0,001
Fluência semântica ^g	8,6 ± 3,5	12,3 ± 5,1	NA	0,02
WAIS-III Vocabulário ^e	19,8 ± 9,6	28,3 ± 11,4	NA	0,02
WAIS-III Semelhanças ^g	14,9 ± 6,7	17,9 ± 7,2	NA	0,20
<i>Atenção e memória de trabalho</i>				
WAIS-III Dígitos – direto ^c	6,1 ± 1,8	8,0 ± 2,1	NA	< 0,01
WAIS-III Dígitos – indireto ^c	2,9 ± 2,0	5,2 ± 2,1	NA	< 0,01
WAIS-III Dígitos – total ^c	9,1 ± 3,6	13,1 ± 3,8	NA	< 0,01

Continua na próxima página

VARIÁVEL	Alteração de personalidade		OR (IC 95%)	<i>p</i> ^a
	Sim <i>n</i> = 14 (%)	Não <i>n</i> = 32 (%)		
Continuação				
<i>Habilidades visuoespaciais e motoras</i>				
WAIS-III Cubos ^c	19,6 ± 12,6	32,3 ± 12,2	NA	< 0,01
Depressão				
Sim	5 (35,7)	9 (64,3)	1,00	
Não	9 (28,1)	23 (71,9)	0,70 (0,19 – 2,68)	0,61
Transtornos de ansiedade ⁱ				
Sim	4 (44,4)	5 (55,6)	1,00	
Não	10 (27,0)	27 (73,0)	0,46 (0,10 – 2,08)	0,31
Abuso ou dependência de substâncias ^j				
Sim	6 (42,9)	8 (57,1)	1,00	
Não	8 (25,0)	24 (75,0)	0,44 (0,12 – 1,68)	0,23
HAM-D (escore), média ± DP	10,6 ± 8,8	6,0 ± 6,3	NA	0,05
BDI ^e (escore), média ± DP	11,9 ± 11,4	10,2 ± 9,3	NA	0,60
HADS ^k (escore), média ± DP	10,9 ± 8,8	9,9 ± 8,0	NA	0,73
HADS-D ^k (escore), média ± DP	5,8 ± 4,5	4,9 ± 4,8	NA	0,56
HADS-A ^k (escore), média ± DP	5,1 ± 4,8	5,0 ± 4,3	NA	0,98

^a variáveis categóricas foram analisadas por regressão logística binária e variáveis numéricas foram analisadas por teste *t* não pareado, teste *t* não pareado com correção de Welch ou teste de Mann-Whitney, de acordo com a normalidade e homocedasticidade de distribuição; ^b idade na ocasião do trauma; ^c dados faltantes em dois pacientes; ^d antiepiléticos, antidepressivos, benzodiazepínicos ou antipsicóticos na época da avaliação; ^e dados faltantes em três pacientes; ^f dados faltantes em dez pacientes; ^g dados faltantes em quatro pacientes; ^h dados faltantes em cinco pacientes; ⁱ qualquer transtorno de ansiedade atual pela SCID-I; ^j abuso ou dependência atuais de qualquer substância pela SCID-I; ^k dados faltantes em um paciente. OR = razão de chances; IC = intervalo de confiança; DP = desvio padrão; IQQ = intervalo interquartil; NA = não aplicável; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; BDI = Inventário de Depressão de Beck; HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D = subescala de depressão da HADS; HADS-A = subescala de ansiedade da HADS.

Tabela 8 - Validade global e capacidade discriminativa dos testes neuropsicológicos e das escalas de avaliação de depressão de acordo com análise de característica de operação do receptor utilizando o diagnóstico psiquiátrico de alteração de personalidade como desfecho, em pacientes avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave.

ALTERAÇÃO DE PERSONALIDADE COMO DESFECHO

Testes neuropsicológicos e escalas de depressão	AUC (IC 95%)	p^a
Testes neuropsicológicos		
<i>Memória verbal e visual</i>		
RAVLT – aquisição total	0,773 (0,614 – 0,882)	< 0,01
RAVLT – evocação imediata	0,819 (0,666 – 0,916)	< 0,001
RAVLT – evocação tardia	0,832 (0,693 – 0,932)	< 0,001
RAVLT – reconhecimento	0,842 (0,672 – 0,936)	< 0,001
WMS-III Memória Lógica – 1ª evocação	0,677 (0,515 – 0,809)	0,07
WMS-III Memória Lógica – evocação imediata	0,669 (0,515 – 0,809)	0,08
WMS-III Memória Lógica – evocação tardia	0,632 (0,467 – 0,770)	0,17
WMS-III Reprodução Visual – evocação imediata	0,765 (0,614 – 0,882)	< 0,01
WMS-III Reprodução Visual – evocação tardia	0,821 (0,659 – 0,914)	< 0,001
WMS-III Reprodução visual – reconhecimento	0,749 (0,597 – 0,876)	0,01
<i>Linguagem e raciocínio verbal</i>		
Fluência fonêmica	0,809 (0,659 – 0,914)	< 0,01
Fluência semântica	0,727 (0,580 – 0,861)	0,02
WAIS-III Vocabulário	0,719 (0,563 – 0,847)	0,02
WAIS-III Semelhanças	0,634 (0,480 – 0,785)	0,17
<i>Atenção e memória de trabalho</i>		
WAIS-III Dígitos – direto	0,729 (0,572 – 0,850)	0,02
WAIS-III Dígitos – indireto	0,787 (0,647 – 0,902)	< 0,01

Continua na próxima página

**ALTERAÇÃO DE PERSONALIDADE COMO
DESFECHO**

Testes neuropsicológicos e escalas de depressão	AUC (IC 95%)	p^a
<i>Continuação</i>		
WAIS-III Dígitos – total	0,781 (0,631 – 0,891)	< 0,01
<i>Habilidades visuoespaciais e motoras</i>		
WAIS-III Cubos	0,754 (0,601 – 0,871)	< 0,01
HAM-D	0,680 (0,526 – 0,809)	0,06
BDI	0,544 (0,386 – 0,697)	0,66
HADS	0,519 (0,836 – 0,992)	0,84
HADS-D	0,575 (0,418 – 0,721)	0,44
HADS-A	0,540 (0,385 – 0,689)	0,68

^a hipótese nula de AUC = 0,5. AUC = área sob a curva; IC = intervalo de confiança; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3^a edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3^a edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; BDI = Inventário de Depressão de Beck; HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D = subescala de depressão da HADS; HADS-A = subescala de ansiedade da HADS.

Tabela 9 - Comparação das áreas sob a curva (AUC) de característica de operação do receptor de testes neuropsicológicos, utilizando o diagnóstico psiquiátrico de alteração de personalidade como desfecho, em pacientes avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave.

ALTERAÇÃO DE PERSONALIDADE COMO DESFECHO	
Comparação da AUC de testes neuropsicológicos ^a	p ^b
Testes com AUC ≥ 0,8	
RAVLT – reconhecimento vs. RAVLT – evocação tardia ^c	0,54
RAVLT – reconhecimento vs. WMS-III Reprodução Visual – evocação tardia ^d	0,60
RAVLT – reconhecimento vs. RAVLT – evocação imediata ^c	0,53
RAVLT – reconhecimento vs. fluência fonêmica ^c	0,96
RAVLT – evocação tardia vs. WMS-III Reprodução Visual – evocação tardia ^e	0,90
RAVLT – evocação tardia vs. RAVLT – evocação imediata ^f	0,79
RAVLT – evocação tardia vs. fluência fonêmica ^g	0,54
WMS-III Reprodução Visual – evocação tardia vs. RAVLT – evocação imediata ^e	0,93
WMS-III Reprodução Visual – evocação tardia vs. fluência fonêmica ^h	0,82
RAVLT – evocação imediata vs. fluência fonêmica ^g	0,67
Testes com maior AUC vs. teste com menor AUC	
RAVLT – reconhecimento vs. WAIS-III Vocabulário ^d	0,21

^a os dois pacientes que não realizaram avaliação neuropsicológica foram excluídos dessa análise; ^b comparação pelo método de Hanley e McNeil (1983); ^c dados faltantes em oito pacientes na comparação; ^d dados faltantes em nove pacientes na comparação; ^e dados faltantes em três pacientes na comparação; ^f dados faltantes em um paciente na comparação; ^g dados faltantes em dois pacientes na comparação; ^h dados faltantes em quatro pacientes na comparação. RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos.

Tabela 10 - Regressão logística binária utilizando como covariáveis o uso de medicamentos psicotrópicos e os testes neuropsicológicos que demonstraram boa validade global na análise característica de operação do receptor para o desfecho alteração de personalidade, em pacientes avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave.

ALTERAÇÃO DE PERSONALIDADE COMO DESFECHO

Modelo	OR (IC 95%)	<i>p</i>
RAVLT – reconhecimento	0,80 (0,65 – 0,97)	0,02
Uso de medicamentos psicotrópicos	7,78 (1,03 – 58,98)	0,04
RAVLT – evocação tardia	0,68 (0,50 – 0,93)	0,02
Uso de medicamentos psicotrópicos	10,08 (1,49 – 68,13)	0,02
WMS-III Reprodução Visual – evocação tardia	0,94 (0,89 – 0,99)	0,02
Uso de medicamentos psicotrópicos	9,50 (1,34 – 67,46)	0,02
RAVLT – evocação imediata	0,67 (0,47 – 0,94)	0,02
Uso de medicamentos psicotrópicos	10,51 (1,58 – 69,88)	0,02
Fluência fonêmica	0,85 (0,73 – 0,99)	0,03
Uso de medicamentos psicotrópicos	27,03 (2,21 – 330,50)	0,01

OR = razão de chances; IC = intervalo de confiança; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler.

Tabela 11 - Pontos de corte selecionados dos testes neuropsicológicos que demonstraram capacidade discriminativa e suas respectivas estatísticas calculadas na análise de característica de operação do receptor utilizando o diagnóstico psiquiátrico de alteração de personalidade como desfecho, em pacientes avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave.

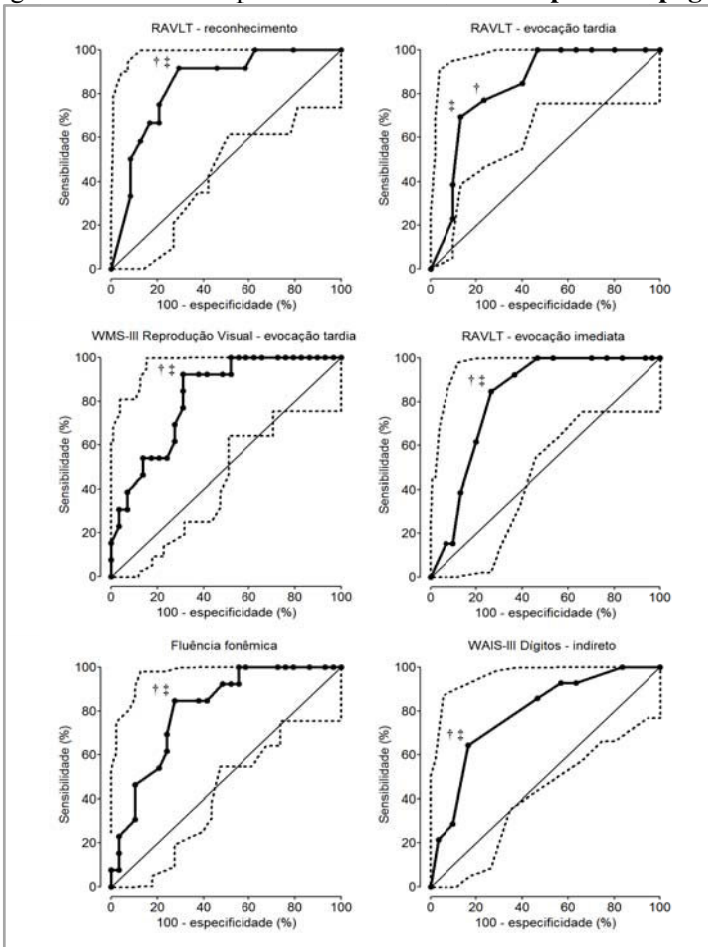
ALTERAÇÃO DE PERSONALIDADE COMO DESFECHO				
Teste e ponto de corte ^a	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Escore bruto (escore z) ^b	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)
RAVLT – reconhecimento				
≤ 5 (-2,27)	66,7 (34,9 – 90,1)	83,3 (62,6 – 95,3)	66,7 (34,9 – 90,1)	83,3 (62,6 – 95,3)
≤ 9 (-0,90) †‡	91,7 (61,5 – 99,8)	70,8 (48,9 – 87,4)	61,1 (35,7 – 82,7)	94,4 (72,7 – 99,9)
RAVLT – evocação tardia				
≤ 3 (-1,72) ‡	69,2 (38,6 – 90,9)	86,7 (69,3 – 96,2)	69,2 (38,6 – 90,9)	86,7 (69,3 – 96,2)
≤ 4 (-1,42) †	76,9 (46,2 – 95,0)	76,7 (57,7 – 90,1)	58,8 (32,9 – 81,6)	88,5 (69,8 – 97,6)
≤ 5 (-1,13)	84,6 (54,6 – 98,1)	60,0 (40,6 – 77,3)	47,8 (26,8 – 69,4)	90,0 (68,3 – 98,8)
WMS-III Reprodução visual – evocação tardia				
≤ 15 (-1,80)	53,9 (25,1 – 80,8)	86,2 (68,3 – 96,1)	63,6 (30,8 – 89,1)	80,6 (62,5 – 92,5)
≤ 33 (-1,04) †‡	92,3 (64,0 – 99,8)	68,9 (49,2 – 84,7)	57,1 (34,0 – 78,2)	95,2 (76,2 – 99,9)
RAVLT – evocação imediata				
≤ 3 (-1,77)	61,6 (31,6 – 86,1)	80,0 (61,4 – 92,3)	57,1 (28,9 – 82,3)	82,8 (64,2 – 94,2)
≤ 4 (-1,45) †‡	84,6 (54,6 – 98,1)	73,3 (54,1 – 87,7)	57,9 (33,5 – 79,7)	91,7 (73,0 – 99,0)
≤ 5 (-1,13)	92,3 (64,0 – 99,8)	63,3 (43,9 – 80,1)	52,2 (30,6 – 73,2)	95,0 (75,1 – 99,9)
Fluência fonêmica				
≤ 11 (-2,04)	46,1 (19,2 – 74,9)	89,7 (72,6 – 97,8)	66,7 (29,9 – 92,5)	78,8 (61,1 – 91,0)
≤ 16 (-1,43) †‡	84,6 (54,6 – 98,1)	72,4 (52,8 – 87,3)	57,9 (33,5 – 79,7)	91,3 (72,0 – 98,9)
≤ 19 (-1,07)	92,3 (64,0 – 99,8)	51,7 (32,5 – 70,6)	46,2 (26,6 – 66,6)	93,7 (69,8 – 99,8)
WAIS-III Dígitos – indireto				
≤ 3 (-0,97) †‡	64,3 (35,1 – 87,2)	83,3 (65,3 – 94,4)	64,3 (35,1 – 87,2)	83,3 (65,3 – 94,4)
≤ 4 (-0,47)	85,7 (57,2 – 98,2)	53,3 (34,3 – 71,7)	46,2 (26,6 – 66,6)	88,9 (65,3 – 98,6)
WAIS-III Dígitos – total				
≤ 9 (-0,96)	42,9 (17,7 – 71,1)	80,0 (61,4 – 92,3)	50,0 (21,1 – 78,9)	75,0 (56,6 – 88,5)
≤ 11 (-0,44) †‡	78,6 (49,2 – 95,3)	66,7 (47,2 – 82,7)	52,4 (29,8 – 74,3)	87,0 (66,4 – 97,2)
≤ 13 (0,08)	92,9 (66,1 – 99,8)	50,0 (31,3 – 68,7)	46,4 (27,5 – 66,1)	93,8 (69,8 – 99,8)
RAVLT – aquisição total				
≤ 26 (-1,72)	61,5 (31,6 – 86,1)	83,3 (65,3 – 94,4)	61,5 (31,6 – 86,1)	83,3 (65,3 – 94,4)
≤ 34 (-0,95) †‡	84,6 (54,6 – 98,1)	66,7 (47,2 – 82,7)	52,4 (29,8 – 74,3)	90,9 (70,8 – 98,9)
WMS-III Reprodução visual – evocação imediata				
≤ 45 (-1,72)	50,0 (23,0 – 77,0)	82,8 (64,2 – 94,2)	58,3 (27,7 – 84,8)	77,4 (58,9 – 90,4)
≤ 57 (-1,07) †‡	64,3 (35,1 – 87,2)	79,3 (60,3 – 92,0)	60,0 (32,3 – 83,7)	82,1 (62,7 – 94,1)
≤ 72 (-0,26)	85,7 (57,2 – 98,2)	55,2 (35,7 – 73,6)	48,0 (27,8 – 68,7)	88,9 (65,3 – 98,6)
WAIS-III Cubos				
≤ 21 (-1,02) †‡	71,4 (41,9 – 91,6)	80,0 (61,4 – 92,3)	62,5 (35,4 – 84,8)	85,7 (67,3 – 96,0)
≤ 33 (-0,02)	85,7 (57,2 – 98,2)	43,3 (25,5 – 62,6)	41,4 (23,5 – 61,1)	86,7 (59,5 – 98,3)
WMS-III Reprodução visual – reconhecimento				
≤ 34 (-2,16)	50,0 (21,1 – 78,9)	89,7 (72,6 – 97,8)	66,7 (29,9 – 92,5)	81,2 (63,6 – 92,8)
≤ 36 (-1,62) †‡	75,0 (42,8 – 94,5)	79,3 (60,3 – 92,0)	60,0 (31,3 – 84,4)	88,5 (69,4 – 97,7)
≤ 42 (0,00)	83,3 (51,6 – 97,9)	34,5 (17,9 – 54,3)	34,5 (17,9 – 54,3)	83,3 (51,6 – 97,9)
WAIS-III Dígitos – direto				
≤ 5 (-1,25)	35,7 (12,8 – 64,9)	83,3 (65,3 – 94,4)	50,0 (18,7 – 81,3)	73,5 (55,6 – 87,1)
≤ 7 (-0,35) †	78,6 (49,2 – 95,3)	56,7 (37,4 – 74,5)	45,8 (25,6 – 67,2)	85,0 (62,1 – 96,8)
≤ 8 (0,10) ‡	92,9 (66,1 – 99,8)	43,3 (25,5 – 62,6)	43,3 (25,5 – 62,6)	92,9 (66,1 – 99,8)
Fluência semântica				

Continua na próxima página

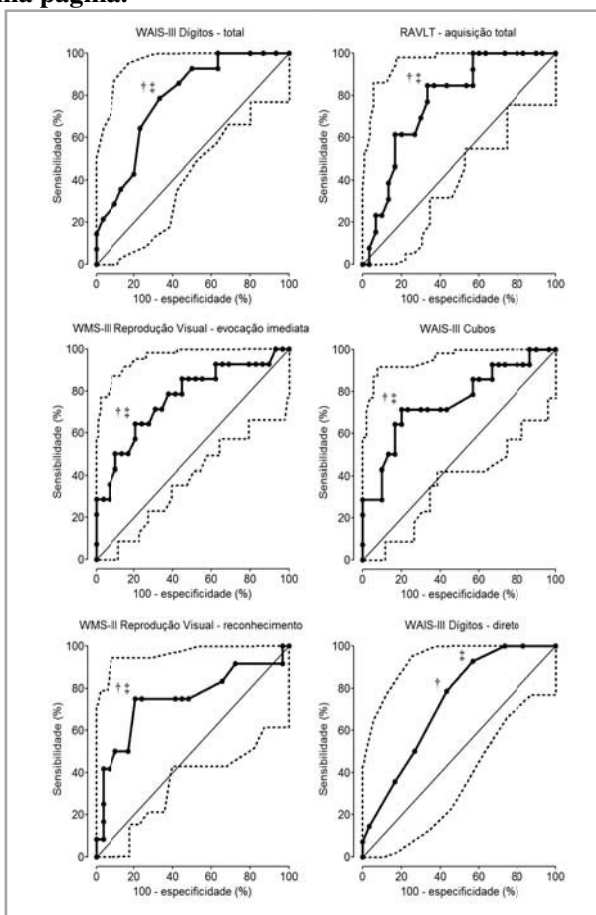
ALTERAÇÃO DE PERSONALIDADE COMO DESFECHO				
Teste e ponto de corte ^a	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Escore bruto (escore z) ^b	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)
Continuação				
≤ 5 (-2,23)	15,4 (1,9 – 45,4)	82,8 (64,2 – 94,2)	28,6 (3,7 – 71,0)	68,6 (50,7 – 83,1)
≤ 10 (-1,10) †	76,9 (46,2 – 95,0)	69,0 (49,2 – 84,7)	52,6 (28,9 – 75,6)	87,0 (66,4 – 97,2)
≤ 12 (-0,65) ‡	92,3 (64,0 – 99,8)	58,6 (38,9 – 76,5)	50,0 (29,1 – 70,9)	94,4 (71,8 – 99,9)
WAIS-III Vocabulário				
≤ 19 (-1,13)	46,2 (19,2 – 74,9)	80,0 (61,4 – 92,3)	50,0 (21,1 – 78,9)	77,4 (58,9 – 90,4)
≤ 21 (-0,94) †‡	69,2 (38,6 – 90,9)	73,3 (54,1 – 87,7)	52,9 (27,8 – 77,0)	84,6 (65,1 – 95,6)
≤ 27 (-0,35)	84,6 (54,6 – 98,1)	46,7 (28,3 – 65,7)	40,7 (22,4 – 61,2)	87,5 (61,7 – 98,4)

^a os testes foram listados em ordem decrescente de área sob a curva na análise de característica de operação do receptor; ^b os escores z foram calculados utilizando a média e o desvio padrão dos controles em cada teste; † ponto mais próximo da coordenada (0, 1); ‡ ponto com o maior índice de Youden. IC = intervalo de confiança; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos.

Figura 8 - Curvas de característica de operação do receptor dos testes neuropsicológicos que demonstraram capacidade discriminativa para alteração de personalidade em pacientes avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave. Os gráficos estão em ordem decrescente de área sob a curva. As coordenadas são representadas por círculos preenchidos e os intervalos de confiança por linhas tracejadas. † ponto mais próximo da coordenada (0, 1); ‡ ponto com o maior índice de Youden. RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos. **Continua na próxima página.**



Continuação da figura 8. Curvas de característica de operação do receptor dos testes neuropsicológicos que demonstraram capacidade discriminativa para alteração de personalidade em pacientes avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave. Os gráficos estão em ordem decrescente de área sob a curva. As coordenadas são representadas por círculos preenchidos e os intervalos de confiança por linhas tracejadas. † ponto mais próximo da coordenada (0, 1); ‡ ponto com o maior índice de Youden. RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos. **Continua na próxima página.**



Continuação da figura 8. Curvas de característica de operação do receptor dos testes neuropsicológicos que demonstraram capacidade discriminativa para alteração de personalidade em pacientes avaliados em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave. Os gráficos estão em ordem decrescente de área sob a curva. As coordenadas são representadas por círculos preenchidos e os intervalos de confiança por linhas tracejadas. † ponto mais próximo da coordenada (0, 1); ‡ ponto com o maior índice de Youden. RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos.

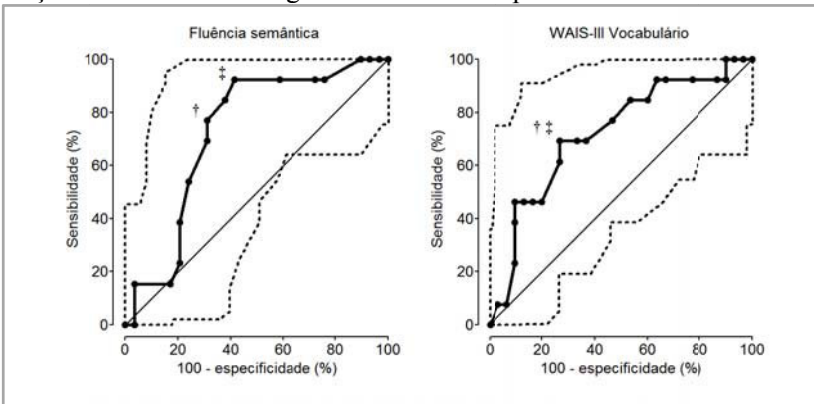
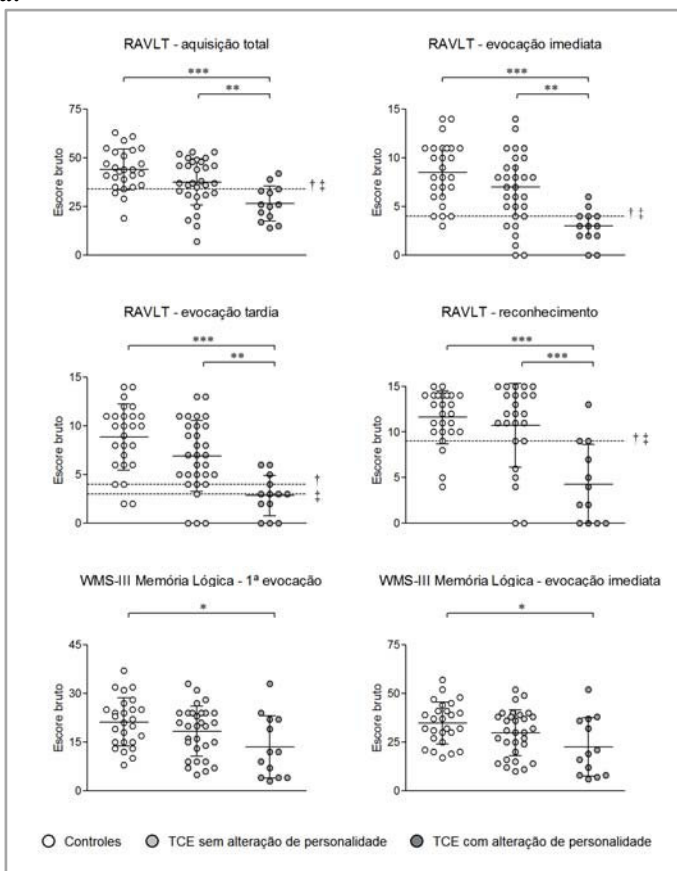
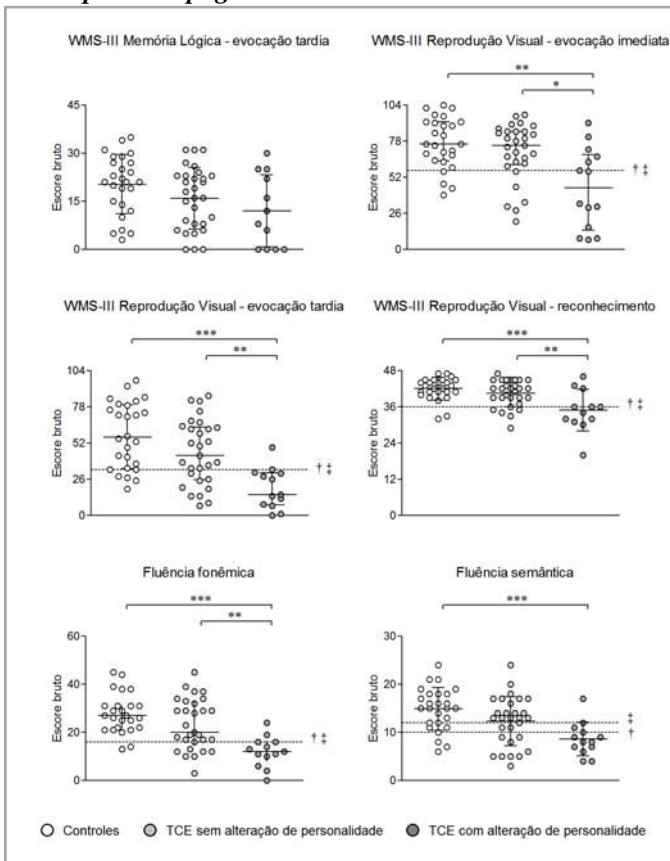


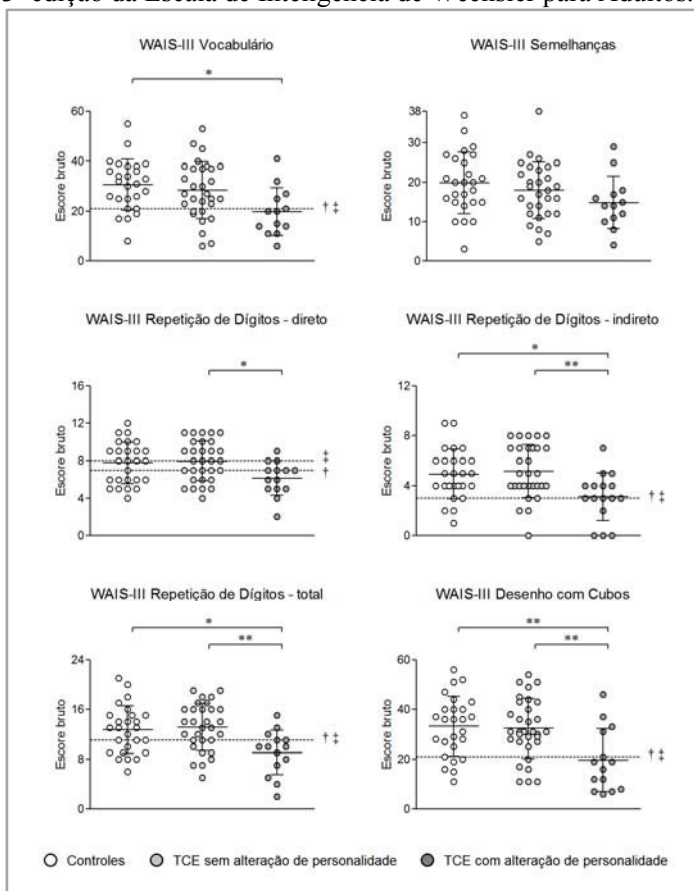
Figura 9 - Comparação do desempenho cognitivo entre controles e pacientes com e sem diagnóstico de alteração de personalidade, em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave. A média e o desvio padrão são mostrados. Todas as variáveis distribuíram-se normalmente e dependendo da homocedasticidade foram analisados por ANOVA de uma via com *post hoc* de Bonferroni ou teste de Kruskal-Wallis com *post hoc* de Dunn. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. † ponto mais próximo da coordenada (0, 1) na análise de característica de operação do receptor (ROC); ‡ ponto com o maior índice de Youden na análise ROC. RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos. *Continua na próxima página.*



Continuação da figura 9. Comparação do desempenho cognitivo entre controles e pacientes com e sem diagnóstico de alteração de personalidade, em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave. A média e o desvio padrão são mostrados. Todas as variáveis distribuíram-se normalmente e dependendo da homocedasticidade foram analisados por ANOVA de uma via com *post hoc* de Bonferroni ou teste de Kruskal-Wallis com *post hoc* de Dunn. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. † ponto mais próximo da coordenada (0, 1) na análise de característica de operação do receptor (ROC); ‡ ponto com o maior índice de Youden na análise ROC. RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos. *Continua na próxima página.*



Continuação da figura 9. Comparação do desempenho cognitivo entre controles e pacientes com e sem diagnóstico de alteração de personalidade, em uma mediana (intervalo interquartil) de 15 (13 – 22,3) meses após traumatismo cranioencefálico grave. A média e o desvio padrão são mostrados. Todas as variáveis distribuíram-se normalmente e dependendo da homocedasticidade foram analisados por ANOVA de uma via com *post hoc* de Bonferroni ou teste de Kruskal-Wallis com *post hoc* de Dunn. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. † ponto mais próximo da coordenada (0, 1) na análise de característica de operação do receptor (ROC); ‡ ponto com o maior índice de Youden na análise ROC. RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos.



5 DISCUSSÃO

A frequência e a apresentação dos transtornos psiquiátricos no presente estudo foram compatíveis com estudos prévios sobre o tema, apontando que as principais sequelas psiquiátricas do TCE grave são a depressão e a alteração de personalidade. Por exemplo, Jorge e colaboradores (2004) avaliaram 91 pacientes consecutivamente admitidos por TCE de diferentes gravidades (23,2% com trauma grave) e encontraram uma incidência de depressão de 33% no primeiro ano após o trauma; a comorbidade com transtornos de ansiedade foi de mais de 70%. Wheelan-Goodinson e colaboradores (2009) também avaliaram pacientes com TCE de diferentes gravidades (45 pacientes com trauma grave, de um total de 100) e relataram que 46% deles apresentaram depressão maior de acordo com a SCID-I; em mais de dois terços dos casos, o transtorno havia se manifestado pela primeira vez após o TCE. Pelegrín-Valero e colaboradores (2001) utilizaram os critérios diagnósticos do DSM-IV, da CID-10 e um inventário de sintomas comportamentais, e diagnosticaram alteração de personalidade em 60% de uma amostra de 55 sobreviventes de TCE grave; na maioria dos casos havia uma combinação de tipos de alterações comportamentais, sendo os mais comuns o tipo apático (57% dos casos) e o tipo lábil (54% dos casos).

No presente estudo, a depressão e a alteração de personalidade tiveram frequência de 38,8% cada, e mais da metade dos pacientes tiveram pelo menos um desses diagnósticos. Em mais de 80% dos casos de depressão, os sintomas se manifestaram pela primeira vez após o TCE. Essa desproporcionalidade de novos casos em um período de tempo relativamente curto sugere que o TCE é uma causa de depressão, como apontado por vários autores (VAN REEKUM *et al.*, 2000; JORGE *et al.*, 2004; WHELAN-GOODINSON *et al.*, 2009). Um padrão similar foi observado com o transtorno de ansiedade generalizada, embora com um número menor de casos. Problemas com substâncias prévios ao TCE também foram muito frequentes, principalmente com álcool (45,7% dos pacientes) e maconha (10,9% dos pacientes). É notório que na população geral os problemas com álcool estão associados com acidentes de trânsito, quedas e violência, que são as principais causas de TCE. Uma vez que no presente estudo os pacientes foram arrolados consecutivamente (e não provenientes de um centro de reabilitação ou um ambulatório de referência), pode-se dizer que as frequências encontradas para os transtornos psiquiátricos são uma boa

estimativa de prevalência na população específica de sobreviventes de TCE grave.

Na comparação dos pacientes com TCE com e sem depressão, não foram observadas diferenças em termos de características demográficas básicas ou indicadores da gravidade do trauma. Há poucos estudos comparando o perfil cognitivo de pacientes com TCE com e sem depressão, mas diferenças já foram descritas (JORGE, *et al.*, 2004; RAPOPORT *et al.*, 2005). No presente estudo a diferença foi discreta, manifestando-se somente pela redução do desempenho na evocação tardia do teste de Reprodução Visual da WMS-III. Embora dificuldades de atenção façam parte dos critérios diagnósticos da depressão, o comprometimento cognitivo evidenciado por testagem neuropsicológica na depressão primária tem sido descrito de modo inconsistente, pelo menos em pacientes mais jovens (MCDERMOTT e EBMEIER, 2009; MCCLINTOCK *et al.*, 2010). Em idosos, a ocorrência de prejuízos cognitivos associados à depressão está bem estabelecida (HERRMANN *et al.*, 2007). Como esperado, os pacientes com um diagnóstico de depressão pela SCID-I pontuaram mais em todas as escalas de avaliação de depressão. A média e a mediana dos escores apontam que, como um grupo, esses pacientes apresentam quadros depressivos de gravidade moderada.

Até o momento, poucos estudos empregaram a análise ROC para definir a validade e as propriedades diagnósticas de escalas de avaliação de depressão em pacientes com TCE. Um estudo (FANN *et al.*, 2005) demonstrou uma AUC de 0,97 em uma amostra de pacientes com TCE de diferentes gravidades (34 pacientes com trauma grave, de um total de 135) para o instrumento *Patient Health Questionnaire-9*, que avalia sintomas somáticos, cognitivos e afetivos da depressão. Outro estudo (HOMAIFAR *et al.*, 2009) relatou uma AUC de 0,88 para o Inventário de Depressão de Beck-II em uma amostra de veteranos de guerra que sofreram predominantemente TCE leve e moderado; essa amostra tinha outras características particulares, como pacientes com idade mais elevada e uma alta frequência de transtorno do estresse pós-traumático. Em uma amostra de indivíduos com gravidade heterogênea de TCE (45 casos de trauma grave, de um total de 95) recrutada de um banco de dados de admissões hospitalares, a subescala de depressão da HADS teve uma AUC de 0,82 (WHELAN-GOODINSON 2009); nesse estudo, a definição de depressão foi ampla, incluindo casos de distímia. Mais recentemente, um estudo (DAHM *et al.*, 2013) demonstrou uma AUC de 0,87 para a HADS e de 0,9 para a *Depression Anxiety Stress Scale* em uma amostra proveniente de um centro de reabilitação composta por

pacientes com diferentes gravidades de trauma (55 casos de TCE grave, de um total de 123). Em contraste, um estudo realizado em Omã demonstrou ausência de capacidade discriminativa para a HADS (AUC de 0,53) em uma amostra ambulatorial também composta por indivíduos com TCE de gravidade heterogênea; como discutido pelos autores, é possível que fatores culturais e linguísticos sejam responsáveis por essa exceção (AL-ADAWI *et al.*, 2007). Em concordância com a maioria dos estudos anteriores, o presente estudo encontrou uma alta validade e capacidade discriminativa para todas as escalas de avaliação de depressão analisadas. Apesar da diferença de desempenho entre pacientes com e sem depressão, a evocação tardia do teste de Reprodução Visual da WMS-III não demonstrou capacidade discriminativa na análise ROC.

Na HAM-D, um ponto de corte de 7 ou mais para sinalizar depressão determinou a melhor permuta entre sensibilidade e especificidade. Esse valor é compatível com o ponto de corte para a população geral, onde um valor de 7 ou menos indica ausência de depressão no caso de rastreamento ou remissão durante o tratamento (FRANK *et al.*, 1991). Esse ponto de corte também pode ser utilizado em pacientes com acidente vascular encefálico, uma doença que compartilha com o TCE muitas características fisiopatológicas e clínicas, incluindo uma elevada incidência de depressão (NAARDING *et al.*, 2002). É de importância prática para o clínico que um ponto de corte de 7 ou mais determinou também um alto VPN, mas que somente pontos de cortes mais elevados (como 11 ou 15) demonstraram altos VPPs. Para a BDI, o ponto de corte ótimo de 14 ou mais determinou sensibilidade, especificidade, VPN e VPP elevados. Esse escore está na faixa proposta pelo autor da escala para caracterizar depressão leve a moderada (BECK *et al.*, 1988) e é superior ao ponto de corte para pacientes com acidente vascular encefálico, considerando sensibilidade e especificidade similares (ABEN *et al.*, 2002; BERG *et al.*, 2009).

No caso da HADS, uma revisão de estudos abordando diversas doenças médicas gerais relatou pontos de corte ótimos variando de 3 a 11 para a subescala de depressão, com 8 como o valor mais frequentemente encontrado (BJELLAND *et al.*, 2002). Vale lembrar que esse também é o ponto de corte sugerido pelos autores da escala (ZIGMOND e SNAITH, 1983). Em pacientes com TCE, um estudo encontrou sensibilidade de 62% e especificidade de 92% para um escore maior ou igual a 8 na subescala de depressão da HADS (WHELAN-GOODINSON *et al.*, 2009). Outro estudo relatou sensibilidade de 80% e especificidade de 73% para esse mesmo ponto de corte (DAHM *et al.*,

2013). No presente estudo, o ponto de corte ótimo da subescala de depressão da HADS foi 6, porém um escore de 8 ou mais determinou um incremento na especificidade e valores preditivos, ainda com aceitável sensibilidade.

Com base nesses achados, é razoável afirmar que os pontos de corte encontrados no presente estudo são de modo geral análogos aos pontos de corte recomendados para a população geral, indicando que as escalas são úteis no rastreamento e auxílio diagnóstico de depressão em pacientes com TCE grave sem maiores ajustes. A comparação das AUCs sugere ainda que não existem diferenças entre as escalas em termos de validade global, com uma possível desvantagem para a subescala de ansiedade da HADS (cuja AUC foi inferior a da HADS total); vale lembrar que essa subescala da HADS foi originalmente desenhada para o rastreamento de transtornos de ansiedade (ZIGMOND e SNAITH, 1983).

Quando o diagnóstico de alteração de personalidade foi utilizado como desfecho, observou-se que os pacientes afetados e não afetados não se diferenciaram em termos de idade, sexo, escolaridade, escore na GCS e causa do TCE. Também não houve diferença na frequência de outros transtornos psiquiátricos. No entanto, os pacientes com uma duração de PTA maior que 30 dias foram mais propensos a desenvolver alteração de personalidade. Esse achado é explorado em detalhes em um trabalho em separado do nosso grupo (DIAZ *et al.*, submetido). Um achado similar já havia sido descrito por outros autores, porém analisando o tempo de perda de consciência em vez da duração da PTA (GOLDEN e GOLDEN, 2003). As bases da associação entre esses parâmetros e a alteração de personalidade são elusivas. Como a PTA é primariamente uma medida de gravidade do trauma, pode-se especular que a alteração de personalidade seja a seqüela típica de um subgrupo de pacientes cuja gravidade do trauma foi maior. Como já mencionado, uma duração maior de PTA está associada com um pior prognóstico em termos funcionais (NAKASE-RICHARDSON *et al.*, 2011). Por exemplo, em outro estudo do nosso grupo foi demonstrado que o diagnóstico de alteração de personalidade foi associado ao não retorno ao trabalho (DIAZ *et al.*, 2013). Os pacientes com alteração de personalidade também foram mais propensos a estar em uso de medicamentos psicotrópicos na época da avaliação. Uma explicação para esse achado é que a presença de perturbações comportamentais pode aumentar a probabilidade de um paciente chegar à atenção médica e receber uma prescrição de medicamentos. Medicamentos psicotrópicos como benzodiazepínicos e antiepiléticos são capazes de

afetar a cognição (STEWART, 2005; PARK e KWON, 2008) e assim poderiam constituir um fator de confusão na identificação da alteração de personalidade através de testes cognitivos. No entanto, isso parece improvável, ou pelo menos de importância menor, pois o desempenho dos pacientes com alteração de personalidade nos testes com boa validade global na análise ROC permaneceu pior que o dos pacientes sem alteração de personalidade mesmo após o ajuste para o uso de medicações.

Como um grupo único, os pacientes com TCE tiveram um desempenho inferior aos controles em todos os testes de memória e na fluência verbal. É conhecido que as sequelas cognitivas do TCE podem consistir em diferentes gravidades de comprometimento de vários domínios da cognição, principalmente no caso do trauma grave (LEZAK *et al.*, 2004). Quando os pacientes com TCE foram divididos quanto ao diagnóstico de alteração de personalidade, ficou evidenciado que o grupo com alteração de personalidade teve um desempenho inferior na grande maioria dos testes. Quando a análise foi feita com três grupos (controle, sem alteração de personalidade e com alteração de personalidade), observou-se que os pacientes com alteração de personalidade tiveram um desempenho abaixo dos controles na grande maioria dos testes, e abaixo dos pacientes sem alteração de personalidade em grande parte dos testes. Por outro lado, em nenhum dos testes os pacientes sem alteração de personalidade se diferenciaram dos controles. Esses achados são compatíveis com os resultados de Tate (1999), que propôs que os prejuízos cognitivos (particularmente os relacionados à função executiva) e a alteração de personalidade seriam “as duas faces da mesma moeda”. De fato, a associação entre comprometimento cognitivo e alteração de personalidade não é novidade, como evidenciado pela nomenclatura “síndrome disexecutiva” para englobar alterações cognitivas e comportamentais (especialmente apatia e desinibição) nas lesões cerebrais (GODEFROY *et al.*, 2010). No entanto, com o presente desenho experimental não é possível definir se a alteração comportamental (refletida pelo diagnóstico psiquiátrico) é causada pelo prejuízo cognitivo (refletido pela testagem neuropsicológica) ou se o comportamento alterado reduz o desempenho nos testes; mais ainda, também não pode ser descartado que outros fatores estejam subjacentes a ambos os fenômenos (por exemplo, lesões em regiões cerebrais que modulam tanto o comportamento como a cognição).

A identificação da alteração de personalidade em pacientes com TCE grave é importante não só pela elevada frequência dessas sequelas,

mas também por questões de diagnóstico diferencial e tratamento. Sintomas como desinibição comportamental, anosognosia, alexitimia e particularmente apatia são comuns na alteração de personalidade e podem ser confundidos com outros transtornos psiquiátricos, levando ao tratamento inapropriado. Por exemplo, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina são efetivos para o tratamento da depressão, mas podem piorar quadros de apatia (MARIN e WILKOSZ, 2005). A existência de uma correlação entre comprometimento cognitivo e sintomas de apatia, mas não entre comprometimento cognitivo e sintomas de depressão já foi descrita em outras doenças neurológicas, tais como demência fronto-temporal, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington (LEVY *et al.*, 1998; NAARDING *et al.*, 2009). No presente estudo, testes neuropsicológicos em todos os domínios cognitivos avaliados foram capazes de diferenciar pacientes com e sem alteração de personalidade. Por outro lado, nenhum dos testes neuropsicológicos demonstrou capacidade discriminativa para detectar depressão. Desse modo, o desempenho em testes neuropsicológicos específicos pode fornecer pistas para o clínico no contexto de um diagnóstico diferencial.

Testes psicométricos também são utilizados para o rastreamento de doenças neurológicas ou complicações associadas às mesmas. Instrumentos compostos por vários testes são bastante utilizados para identificar indivíduos com comprometimento cognitivo leve e demência na doença de Alzheimer, e a utilidade de testes neuropsicológicos isolados para essa finalidade também já foi estudada (DERBY *et al.*, 2013; HARRISON, 2013). A mesma abordagem foi feita na doença de Parkinson, na qual há uma elevada incidência de demência em estágios tardios (CHOU *et al.*, 2010; BIUNDO *et al.*, 2013). Em pacientes com esclerose múltipla, um estudo demonstrou que a fluência verbal teve uma boa validade para detectar comprometimento cognitivo clinicamente relevante (contra um padrão ouro de um exame cognitivo mais detalhado), com uma AUC de 0,871 para a fluência fonêmica e 0,849 para a fluência semântica (CONNICK *et al.*, 2012). Por outro lado, resultados mais modestos foram descritos para instrumentos de rastreamento no comprometimento cognitivo causado por acidente vascular encefálico (NOKLEBY *et al.*, 2008; GODEFROY *et al.*, 2011). No contexto do TCE, instrumentos de rastreamento cognitivo já foram utilizados para detectar concussão associada à atividade esportiva e militar (KELLY *et al.*, 2012; GUSKIEWICZ *et al.*, 2013).

Entre os testes neuropsicológicos avaliados, todas as medidas do RAVLT apresentaram uma boa validade global, com exceção da

aquisição total, que teve uma validade global moderada. A medida de reconhecimento do RAVLT, por exemplo, demonstrou sensibilidade e VPN elevados ainda com uma razoável especificidade para o ponto de corte ótimo de menor ou igual 9 (o qual corresponderia a uma performance inferior a 81% dos indivíduos “normais”, de acordo com o escore z). Desse modo, o RAVLT poderia ser útil como instrumento de rastreamento e para auxiliar o clínico no diagnóstico de uma alteração de personalidade devido a TCE grave. No entanto, o RAVLT demanda tempo e algum material, e assim seu uso pode ser difícil em muitas situações clínicas. O mesmo pode ser dito dos testes de Reprodução Visual da WMS-III e Cubos da WAIS-III. Nesse sentido, os testes de fluência verbal (especialmente a fluência fonêmica) e Dígitos da WAIS-III (especialmente a medida indireta) seriam mais práticos. Todos os testes neuropsicológicos com capacidade discriminativa demonstraram VPPs modestos, porém VPNs moderados ou elevados nos pontos de corte ótimos, indicando uma maior utilidade para descartar o diagnóstico de alteração de personalidade devido a TCE grave.

Os achados do presente estudo devem ser considerados sob a ótica de várias limitações. Primeiramente, o tamanho da amostra é relativamente pequeno, como evidenciado pelos intervalos de confiança amplos em várias coordenadas das curvas ROC. Ainda assim, apenas um estudo prévio com depressão como desfecho (DAHM *et al.*, 2013) fez uma investigação similar avaliando um número maior de pacientes com TCE grave (55 indivíduos), que foram recrutados de um centro de reabilitação e analisados em conjunto com casos de gravidade leve e moderada. Outra limitação diz respeito ao fato de que quase um terço dos pacientes elegíveis não completou o estudo. As perdas de seguimento são um problema comum em estudos de longo prazo de TCE, tipicamente reduzindo o tamanho amostral pela metade em um período de dois anos (CORRIGAN *et al.*, 2003; LANGLEY *et al.*, 2010). Já foi sugerido que o problema seria inerente das populações com TCE (CORRIGAN *et al.*, 2003). No entanto, um estudo prévio do nosso grupo (DIAZ *et al.*, 2012) abordando a mesma coorte não encontrou diferenças entre indivíduos avaliados e não avaliados na fase crônica em termos de variáveis de fase aguda como idade, sexo, escore na GCS, classificação de Marshall de tomografia computadorizada, traumas associados, tempo de permanência hospitalar e exames laboratoriais de rotina. Embora essa observação não descarte um viés de seleção na fase crônica provocado pelas perdas de seguimento, ela ao menos indica uma ausência de efeito das variáveis de fase aguda. Um problema similar diz respeito aos dados faltantes em vários testes. Na grande maioria dos

casos, um dado foi considerado faltante pela decisão do entrevistador de que o paciente era incapaz de realizar o teste com um resultado minimamente fidedigno. Desse modo, é possível que os testes utilizados não sejam os mais adequados do ponto de vista operacional nessa população, pois não puderam ser aplicados em um considerável número de pacientes. O problema dos dados faltantes é ainda intensificado na comparação das curvas ROC, pois o método de comparação (HANLEY e MCNEIL, 1983) faz uso de uma correlação entre os dados dos dois instrumentos comparados, e assim um dado faltante em apenas um instrumento é suficiente para eliminar o caso da análise. Outra limitação relacionada à aplicação de testes é a ausência de uma avaliação cega no caso das escalas de avaliação de depressão em relação ao desfecho de depressão da SCID-I. Também pode ser argumentado que a aplicação desses instrumentos em uma mesma ocasião e a leitura por parte do entrevistador das escalas autoaplicadas talvez tenham superestimado o relato de sintomas depressivos. No entanto, um estudo prévio utilizou uma metodologia similar, com os entrevistadores lendo a HADS para os pacientes, e a escala demonstrou um desempenho ruim (AL-ADAWI *et al.*, 2007). De fato, a abordagem de ler instrumentos autoaplicados da maneira mais neutra possível pode ser uma estratégia útil para pacientes com baixo nível educacional. Essas limitações não se aplicam para os testes neuropsicológicos e para o desfecho de alteração de personalidade, pois os avaliadores da psiquiatria não tiveram acesso aos dados da neuropsicologia, e vice-versa. Finalmente, deve ser observado que os escores z dos testes neuropsicológicos foram calculados a partir de um número limitado de controles sem uma estratificação por idade, sexo e educação, como seria o apropriado para dados normativos propriamente ditos. Assim, cautela deve ser exercida para transpor esses resultados para outras populações.

Apesar das limitações, o presente estudo foi um dos poucos a analisar a validade de escalas de avaliação de depressão em pacientes com TCE, apresentando resultados compatíveis com estudos prévios, com a vantagem de ter sido realizado em uma amostra de pacientes consecutivamente hospitalizados e com gravidade de TCE homogênea. Os resultados também representam uma novidade no caso do desfecho de alteração de personalidade. Embora Tate (1999) tenha previamente sugerido que prejuízos da função executiva poderiam ter utilidade diagnóstica na alteração de personalidade em pacientes com TCE, o presente estudo é o primeiro (do nosso conhecimento) a abordar o tema utilizando uma metodologia que enfatiza explicitamente a validade e as propriedades diagnósticas de testes psicométricos específicos.

6 CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES

O presente estudo forneceu evidências de que as escalas de avaliação de depressão HAM-D, BDI e HADS possuem elevada validade em sobreviventes de TCE grave, com características diagnósticas similares às observadas em outras populações. Também foram fornecidas evidências de que vários testes neuropsicológicos de uso corriqueiro na clínica são potencialmente úteis no rastreamento e auxílio diagnóstico da alteração de personalidade devido a TCE grave; essa utilidade parece ser mais robusta para descartar o diagnóstico de alteração de personalidade na ocorrência de um desempenho normal. Considerando os dados epidemiológicos já discutidos, os achados podem ter relevância para a prática clínica tanto em nível de atendimento primário ou não especializado (onde seriam mais úteis as escalas de avaliação de depressão autoaplicadas e os testes neuropsicológicos de realização mais simples e rápida), como em nível especializado de atendimento neuropsiquiátrico (onde uma avaliação neuropsicológica formal tende a ser mais prontamente disponível). O achado de elevada validade global para as escalas de avaliação de depressão também dá subsídio para o uso das mesmas em nível de pesquisa clínica do TCE; no caso da pesquisa clínica nacional, há ainda a vantagem de os resultados terem sido observados na realidade brasileira.

Secundariamente, o presente estudo também investigou o perfil neuropsicológico de pacientes com e sem alteração de personalidade devido a TCE grave, comparando-os com controles de características demográficas similares. De modo geral, os pacientes com alteração de personalidade tiveram um desempenho cognitivo inferior ao dos controles e pacientes sem alteração de personalidade, mas os pacientes sem alteração de personalidade tiveram um desempenho essencialmente igual ao dos controles. Esses achados sugerem que a alteração de personalidade e o comprometimento cognitivo no TCE são fenômenos muito próximos. Como já mencionado, o desenho experimental não permite conclusões em termos de causalidade. Mesmo assim, é tentador especular se intervenções capazes de melhorar a função cognitiva (drogas nootrópicas, reabilitação cognitiva, ou técnicas de neuromodulação, por exemplo) poderiam ser úteis nas perturbações comportamentais da fase crônica do TCE, cujo tratamento na atualidade é bastante limitado.

Em conjunto, os estudos do nosso grupo sobre os transtornos psiquiátricos no TCE grave confirmam a importância desse tipo de

sequela na morbidade da doença, enfatizando seu reconhecimento, e abrindo caminho para a investigação de mecanismos fisiopatológicos, aplicação de novas terapias e organização de serviços de assistência em nosso meio.

REFERÊNCIAS

- ABEN, I. et al. Validity of the beck depression inventory, hospital anxiety and depression scale, SCL-90, and hamilton depression rating scale as screening instruments for depression in stroke patients. *Psychosomatics*, v. 43, n. 5, p. 386-93, 2002.
- ABORAYA, A. et al. The Validity of Psychiatric Diagnosis Revisited: The Clinician's Guide to Improve the Validity of Psychiatric Diagnosis. *Psychiatry*, v. 2, n. 9, p. 48-55, 2005.
- AKOBENG, A. K. Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Paediatr*, v. 96, n. 3, p. 338-41, 2007a.
- _____. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr*, v. 96, n. 5, p. 644-7, May 2007b.
- AL-ADAWI, S. et al. The ineffectiveness of the Hospital Anxiety and Depression Scale for diagnosis in an Omani traumatic brain injured population. *Brain Inj*, v. 21, n. 4, p. 385-93, Apr 2007.
- ALTMAN, D. G.; BLAND, J. M. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ*, v. 309, n. 6947, p. 102, 1994a.
- _____. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ*, v. 308, n. 6943, p. 1552, 1994b.
- ANDERSON, S. W. et al. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, v. 2, n. 11, p. 1032-7, 1999.
- ANDERSSON, S.; GUNDERSEN, P. M.; FINSET, A. Emotional activation during therapeutic interaction in traumatic brain injury: effect of apathy, self-awareness and implications for rehabilitation. *Brain Inj*, v. 13, n. 6, p. 393-404, 1999.
- ANDRADE, L. et al. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatr Epidemiol*, v. 37, n. 7, p. 316-25, 2002.

ARMIN, S. S.; COLOHAN, A. R.; ZHANG, J. H. Vasospasm in traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*, v. 104, n. 13, p. 421-425, 2008.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition, text revision. Washington, DC: 2000.

_____. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edition,. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

BAGULEY, I. J.; COOPER, J.; FELMINGHAM, K. Aggressive behavior following traumatic brain injury: how common is common? *J Head Trauma Rehabil*, v. 21, n. 1, p. 45-56, 2006.

BALDO, J. V. et al. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *J Int Neuropsychol Soc*, v. 7, n. 5, p. 586-96, 2001.

BALLARD, C. et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, v. 377, n. 9770, p. 1019-31, 2011.

BARBEE, K. A. Mechanical cell injury. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1066, p. 67-84, 2005.

BARROS, T. E. et al. Facial trauma in the largest city in Latin America, Sao Paulo, 15 years after the enactment of the compulsory seat belt law. *Clinics*, v. 65, n. 10, p. 1043-7, 2010.

BECK, A. T.; STEER, R. A.; CARBIN, M. G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*, v. 8, n. 1, p. 77-100, 1988.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, v. 4, p. 561-71, 1961.

BENVENISTE, H. Glutamate, microdialysis, and cerebral ischemia: lost in translation? *Anesthesiology*, v. 110, n. 2, p. 422-5, 2009.

BERG, A. et al. Assessment of depression after stroke: a comparison of different screening instruments. *Stroke*, v. 40, n. 2, p. 523-9, 2009.

- BINDER, S.; CORRIGAN, J. D.; LANGLOIS, J. A. The public health approach to traumatic brain injury: an overview of CDC's research and programs. *J Head Trauma Rehabil*, v. 20, n. 3, p. 189-95, 2005.
- BIUNDO, R. et al. Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, v. 120, n. 4, p. 627-33, 2013.
- BJELLAND, I. et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*, v. 52, n. 2, p. 69-77, 2002.
- BLACK, K. L. et al. Blunt versus penetrating violent traumatic brain injury: frequency and factors associated with secondary conditions and complications. *J Head Trauma Rehabil*, v. 17, n. 6, p. 489-96, 2002.
- BOTEGA, N. J. et al. Validação da escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS) em pacientes epiléticos ambulatoriais. *J Bras Psiquiatr*, v. 47, n. 6, p. 285-9, 1998.
- BOUMA, G. J. et al. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg*, v. 75, n. 5, p. 685-93, 1991.
- BROWN, C. D.; DAVIS, H. T. Receiver operating characteristics curves and related decision measures: a tutorial. *Chemometr Intell Lab Syst*, v. 80, n. 1, p. 24-38, 2006.
- BRUNS, J.; HAUSER, W. A. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia*, v. 44 suplement 10, p. 2-10, 2003.
- BRYANT, R. A. et al. The psychiatric sequelae of traumatic injury. *Am J Psychiatry*, v. 167, n. 3, p. 312-20, 2010.
- BUTLER, C.; ZEMAN, A. Z. Neurological syndromes which can be mistaken for psychiatric conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 76 Suppl 1, p. i31-38, 2005.
- CARROLL, L. J. et al. Systematic search and review procedures: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*, n. 43 Suppl, p. 11-4, 2004.

CARVER, C. S.; CONNOR-SMITH, J. Personality and coping. *Annu Rev Psychol*, v. 61, p. 679-704, 2010.

CHAMELIAN, L.; FEINSTEIN, A. The effect of major depression on subjective and objective cognitive deficits in mild to moderate traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 18, n. 1, p. 33-8, 2006.

CHAN, F. et al. The serotonin transporter polymorphisms and major depression following traumatic brain injury. *Brain Inj*, v. 22, n. 6, p. 471-9, 2008.

CHASE, T. N. et al. Wechsler Adult Intelligence Scale performance. Cortical localization by fluorodeoxyglucose F 18-positron emission tomography. *Arch Neurol*, v. 41, n. 12, p. 1244-7, 1984.

CHEN, J. K. et al. Neural substrates of symptoms of depression following concussion in male athletes with persisting postconcussion symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, v. 65, n. 1, p. 81-9, 2008.

CHEN, X. H. et al. Long-term accumulation of amyloid-beta, beta-secretase, presenilin-1, and caspase-3 in damaged axons following brain trauma. *Am J Pathol*, v. 165, n. 2, p. 357-71, 2004.

CHOU, K. L. et al. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord*, v. 25, n. 15, p. 2501-7, 2010.

COCCARO, E. F. et al. Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression. *Biol Psychiatry*, v. 62, n. 2, p. 168-78, 2007.

CONNICK, P. et al. Verbal fluency as a rapid screeninuoig test for cognitive impairment in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 83, n. 3, p. 346-7, 2012.

CORONADO, V. G. et al. Trends in Traumatic Brain Injury in the U.S. and the public health response: 1995-2009. *J Safety Res*, v. 43, n. 4, p. 299-307, 2012.

CORRIGAN, J. D. et al. Systematic bias in traumatic brain injury outcome studies because of loss to follow-up. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 84, n. 2, p. 153-60, 2003.

CUNNINGHAM, A. S. et al. Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. *Brain*, v. 128, n. Pt 8, p. 1931-42, 2005.

DAHM, J.; WONG, D.; PONSFORD, J. Validity of the Depression Anxiety Stress Scales in assessing depression and anxiety following traumatic brain injury. *J Affec Disord*, v. 151, n. 1, p. 392-6, 2013.

DAMASIO, H. et al. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, v. 264, n. 5162, p. 1102-5, 1994.

DAVID, A. S.; PRINCE, M. Psychosis following head injury: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 76 Suppl 1, p. i53-60, 2005.

DAVIDSON, R. J.; PUTNAM, K. M.; LARSON, C. L. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science*, v. 289, n. 5479, p. 591-4, 2000.

DELONG, E. R.; DELONG, D. M.; CLARKE-PEARSON, D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, v. 44, n. 3, p. 837-45, 1988.

DERBY, C. A. et al. Screening for predementia AD: time-dependent operating characteristics of episodic memory tests. *Neurology*, v. 80, n. 14, p. 1307-14, 2013.

DIAZ-ARRASTIA, R. et al. Pharmacotherapy of Traumatic Brain Injury: State of the Science and the Road Forward Report of the Department of Defense Neurotrauma Pharmacology Workgroup. *J Neurotrauma*, 2013.

DIAZ, A. et al. Post-traumatic amnesia and personality changes after severe traumatic brain injury: preliminary findings. *Submetido*, 2014.

- DIAZ, A. et al. Personality changes and return-to-work after severe traumatic brain injury: a prospective study. *Rev Bras Psiquiatr*, v. No prelo, 2013.
- DIAZ, A. P. et al. Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Neurotrauma*, v. 29, n. 6, p. 1029-37, 2012.
- DIKMEN, S. S. et al. Natural history of depression in traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 85, n. 9, p. 1457-64, 2004.
- DINIZ, L. F. et al. O Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira. *Rev Bras Neurol*, v. 36, n. 3, p. 79-83, 2000.
- DREW, L. B.; DREW, W. E. The contrecoup-coup phenomenon: a new understanding of the mechanism of closed head injury. *Neurocrit Care*, v. 1, n. 3, p. 385-90, 2004.
- DUFFAU, H. The "frontal syndrome" revisited: lessons from electrostimulation mapping studies. *Cortex*, v. 48, n. 1, p. 120-31, 2012.
- EISENBERG, H. M. et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg*, v. 73, n. 5, p. 688-98, 1990.
- ELLIOTT, F. A. The episodic dyscontrol syndrome and aggression. *Neurol Clin*, v. 2, n. 1, p. 113-25, 1984.
- ENGLANDER, J. et al. Fatigue after traumatic brain injury: Association with neuroendocrine, sleep, depression and other factors. *Brain Inj*, v. 24, n. 12, p. 1379-88, 2010.
- FANN, J. R. et al. Validity of the Patient Health Questionnaire-9 in assessing depression following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, v. 20, n. 6, p. 501-11, 2005.
- FARIA, J. W. et al. Occurrence of severe and moderate traumatic brain injury in patients attended in a Brazilian Teaching Hospital: epidemiology and dosage of alcoholism. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 66, n. 1, p. 69-73, 2008.

FARKAS, O.; LIFSHITZ, J.; POVLISHOCK, J. T. Mechanoporation induced by diffuse traumatic brain injury: an irreversible or reversible response to injury? *J Neurosci*, v. 26, n. 12, p. 3130-40, 2006.

FEDOROFF, J. P. et al. Depression in patients with acute traumatic brain injury. *Am J Psychiatry*, v. 149, n. 7, p. 918-23, 1992.

FEIGIN, V. L. et al. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurol*, v. 12, n. 1, p. 53-64, 2013.

FENNIG, S. et al. Best-estimate versus structured interview-based diagnosis in first-admission psychosis. *Compr Psychiatry*, v. 35, n. 5, p. 341-8, 1994.

FIRST, M. B. et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). In: (Ed.). *Biometrics Research*. New York: New York State Psychiatric Institute, 1996.

FITZPATRICK, M. O. et al. The neuronal cytoskeleton in acute brain injury. *Br J Neurosurg*, v. 12, n. 4, p. 313-7, 1998.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 4ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2006.

FOURNIER, J. C. et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*, v. 303, n. 1, p. 47-53, 2010.

FRANK, E. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, v. 48, n. 9, p. 851-5, 1991.

FURBRINGER E SILVA, S. C.; DE SOUSA, R. M. Galveston Orientation and Amnesia Test: applicability and relation with the Glasgow Coma Scale. *Rev Lat Am Enfermagem*, v. 15, n. 4, p. 651-7, 2007.

GENNARELLI, T. A.; ADAMS, J. H.; GRAHAM, D. I. Acceleration induced head injury in the monkey. I. The model, its mechanical and physiological correlates. *Acta Neuropathol Suppl*, v. 7, p. 23-5, 1981.

GENTLEMAN, S. M. et al. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. *Forensic Sci Int*, v. 146, n. 2-3, p. 97-104, 2004.

GERTON, B. K. et al. Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward tasks as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, v. 42, n. 13, p. 1781-7, 2004.

GODEFROY, O. et al. Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol*, v. 68, n. 6, p. 855-64, 2010.

GODEFROY, O. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment superior to the Mini-Mental State Examination to detect poststroke cognitive impairment? A study with neuropsychological evaluation. *Stroke*, v. 42, n. 6, p. 1712-6, 2011.

GOLDEN, Z.; GOLDEN, C. J. Impact of brain injury severity on personality dysfunction. *Int J Neurosci*, v. 113, n. 5, p. 733-45, 2003.

GOLDSCHLAGER, T.; ROSENFELD, J. V.; WINTER, C. D. 'Talk and die' patients presenting to a major trauma centre over a 10 year period: a critical review. *J Clin Neurosci*, v. 14, n. 7, p. 618-23; discussion 624, 2007.

GOLDSTEIN, M. Traumatic brain injury: a silent epidemic. *Ann Neurol*, v. 27, n. 3, p. 327, 1990.

GOMEZ-HERNANDEZ, R. et al. Social impairment and depression after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 78, n. 12, p. 1321-6, 1997.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*, v. 29, n. 4, p. 453-7, 1996.

GOULD, K. R. et al. The nature, frequency and course of psychiatric disorders in the first year after traumatic brain injury: a prospective study. *Psychol Med*, v. 41, n. 10, p. 2099-109, 2011.

GRAFMAN, J. et al. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*, v. 46, n. 5, p. 1231-8, 1996.

GRAY, J. M. et al. Negative symptoms in the traumatically brain-injured during the first year postdischarge, and their effect on rehabilitation status, work status and family burden. *Clin Rehabil*, v. 8, n. 3, p. 188-197, 1994.

GREVE, K. W. et al. Personality and neurocognitive correlates of impulsive aggression in long-term survivors of severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, v. 15, n. 3, p. 255-62, 2001.

GRIFFIN, P. T.; KOGUT, D. Validity of orally administered Beck and Zung Depression Scales in a state hospital setting. *J Clin Psychol*, v. 44, n. 5, p. 756-9, 1988.

GROTH-MARNAT, G.; TEAL, M. Block design as a measure of everyday spatial ability: a study of ecological validity. *Percept Mot Skills*, v. 90, n. 2, p. 522-6, 2000.

GUSKIEWICZ, K. M. et al. Evidence-based approach to revising the SCAT2: introducing the SCAT3. *Br J Sports Med*, v. 47, n. 5, p. 289-93, 2013.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 23, p. 56-62, 1960.

HANLEY, J. A.; MCNEIL, B. J. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*, v. 148, n. 3, p. 839-43, 1983.

HARRISON, J. Cognitive approaches to early Alzheimer's disease diagnosis. *Med Clin North Am*, v. 97, n. 3, p. 425-38, 2013.

- HENRY, J. D.; CRAWFORD, J. R. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, v. 18, n. 2, p. 284-95, 2004.
- HERRMANN, L. L.; GOODWIN, G. M.; EBMEIER, K. P. The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychol Med*, v. 37, n. 12, p. 1693-702, 2007.
- HIBBARD, M. R. et al. Sexual dysfunction after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, v. 15, n. 2, p. 107-120, 2000.
- HIBBARD, M. R. et al. Axis I psychopathology in individuals with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, v. 13, n. 4, p. 24-39, 1998.
- HOLSINGER, T. et al. Head injury in early adulthood and the lifetime risk of depression. *Arch Gen Psychiatry*, v. 59, n. 1, p. 17-22, 2002.
- HOMAIFAR, B. Y. et al. Sensitivity and specificity of the Beck Depression Inventory-II in persons with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 90, n. 4, p. 652-6, Apr 2009.
- JENNETT, B. et al. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *Lancet*, v. 1, n. 7968, p. 1031-4, 1976.
- JIANG, J. Y. et al. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, v. 19, n. 7, p. 869-74, 2002.
- JOHANSSON, S. H. et al. A biopsychosocial perspective of aggression in the context of traumatic brain injury. *Brain Inj*, v. 22, n. 13-14, p. 999-1006, 2008.
- JORGE, R. E. et al. Major depression following traumatic brain injury. *Arch Gen Psychiatry*, v. 61, n. 1, p. 42-50, 2004.
- JORGE, R. E. et al. Secondary mania following traumatic brain injury. *Am J Psychiatry*, v. 150, n. 6, p. 916-21, 1993.
- JURADO, M. B.; ROSSELLI, M. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev*, v. 17, n. 3, p. 213-33, 2007.

KELLEY, B. J. et al. Traumatic axonal injury in the perisomatic domain triggers ultrarapid secondary axotomy and Wallerian degeneration. *Exp Neurol*, v. 198, n. 2, p. 350-60, 2006.

KELLY, M. P. et al. Assessment of acute concussion in the combat environment. *Arch Clin Neuropsychol*, v. 27, n. 4, p. 375-88, 2012.

KESSLER, R. C. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, v. 62, n. 6, p. 593-602, 2005.

KIM, J. M. et al. Serotonergic and BDNF genes and risk of depression after stroke. *J Affect Disord*, v. 136, n. 3, p. 833-40, 2012.

KOHEN, R. et al. Association of serotonin transporter gene polymorphisms with poststroke depression. *Arch Gen Psychiatry*, v. 65, n. 11, p. 1296-302, 2008.

KOIZUMI, M. S. et al. [Morbidity and mortality due to traumatic brain injury in Sao Paulo City, Brazil, 1997]. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 58, n. 1, p. 81-9, 2000.

KOPONEN, S. et al. Axis I and II psychiatric disorders after traumatic brain injury: a 30-year follow-up study. *Am J Psychiatry*, v. 159, n. 8, p. 1315-21, 2002.

KUMAR, R.; INDRAYAN, A. *Indian Pediatr*, v. 48, n. 4, p. 277-87, 2011.

LANCTOT, K. L. et al. Genetic predictors of response to treatment with citalopram in depression secondary to traumatic brain injury. *Brain Inj*, v. 24, n. 7-8, p. 959-69, 2010.

LANGLEY, J. et al. Issues of loss to follow-up in a population study of traumatic brain injury (TBI) followed to 3 years post-trauma. *Brain Inj*, v. 24, n. 7-8, p. 939-47, 2010.

LANGLOIS, J. A.; RUTLAND-BROWN, W.; WALD, M. M. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*, v. 21, n. 5, p. 375-8, 2006.

LANGLOIS, J. A.; SATTIN, R. W. Traumatic brain injury in the United States: research and programs of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *J Head Trauma Rehabil*, v. 20, n. 3, p. 187-8, 2005.

LECKMAN, J. F. et al. Best estimate of lifetime psychiatric diagnosis: a methodological study. *Arch Gen Psychiatry*, v. 39, n. 8, p. 879-83, 1982.

LECRUBIER, Y. Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from 3 European studies. *J Clin Psychiatry*, v. 68 Suppl 2, p. 36-41, 2007.

LEENTJENS, A. F. et al. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 15, n. 7, p. 644-9, 2000.

LEVI, Y. et al. Cognitive reserve components as expressed in traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*, v. 19, n. 6, p. 664-71, 2013.

LEVIN, H. S. et al. Depression and posttraumatic stress disorder at three months after mild to moderate traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*, v. 23, n. 6, p. 754-69, 2001.

LEVY, M. L. et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 10, n. 3, p. 314-9, 1998.

LEVY, R.; DUBOIS, B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*, v. 16, n. 7, p. 916-28, 2006.

LEZAK, M.; HOWIESON, D.; LORING, D. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press, 2004.

LYKETSOS, C. G.; ROSENBLATT, A.; RABINS, P. Forgotten frontal lobe syndrome or "Executive Dysfunction Syndrome". *Psychosomatics*, v. 45, n. 3, p. 247-55, 2004.

MAAS, A. I.; STOCCHETTI, N.; BULLOCK, R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*, v. 7, n. 8, p. 728-41, 2008.

MACHADO, T. H. et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task. *Dement Neuropsychol*, v. 3, n. 1, p. 55-60, 2009.

MACMILLAN, M.; LENA, M. L. Rehabilitating Phineas Gage. *Neuropsychol Rehabil*, v. 20, n. 5, p. 641-58, 2010.

MADDER, R. D. et al. Validity of estimated glomerular filtration rates for assessment of baseline and serial renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis: implications for clinical trials of renal revascularization. *Circulation*, v. 4, n. 3, p. 219-25, 2011.

MARIN, R. S.; WILKOSZ, P. A. Disorders of diminished motivation. *J Head Trauma Rehabil*, v. 20, n. 4, p. 377-88, 2005.

MARMAROU, A. et al. IMPACT database of traumatic brain injury: design and description. *J Neurotrauma*, v. 24, n. 2, p. 239-50, 2007.

MARTINS, E. T. et al. Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianópolis City. *J Trauma*, v. 67, n. 1, p. 85-90, 2009.

MASINI, M. Perfil epidemiológico do traumatismo cranioencefálico do Distrito Federal em 1991. *J Bras Neurocir*, v. 5, n. 2, p. 61-68, 1994.

MAX, J. E.; ROBERTSON, B. A.; LANSING, A. E. The phenomenology of personality change due to traumatic brain injury in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clinical Neurosci*, v. 13, n. 2, p. 161-70, 2001.

MCALLISTER, T. W. Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: evaluation and management. *World psychiatry*, v. 7, n. 1, p. 3-10, 2008.

MCCLEARY, C. et al. Depression after traumatic brain injury as a function of Glasgow Outcome Score. *J Clin Exp Neuropsychol*, v. 20, n. 2, p. 270-9, 1998.

MCCLINTOCK, S. M. et al. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology*, v. 24, n. 1, p. 9-34, 2010.

MCDERMOTT, L. M.; EBMEIER, K. P. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord*, v. 119, n. 1-3, p. 1-8, 2009.

MCMILLAN, T. M.; JONGEN, E. L.; GREENWOOD, R. J. Assessment of post-traumatic amnesia after severe closed head injury: retrospective or prospective? *J Neurology Neurosurg Psychiatry*, v. 60, n. 4, p. 422-7, 1996.

MELO, J. R.; SILVA, R. A.; MOREIRA, E. D., JR. [Characteristics of patients with head injury at Salvador City]. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 62, n. 3A, p. 711-4, 2004.

METZ, C. E. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*, v. 8, n. 4, p. 283-98, 1978.

MITTENBERG, W. et al. Identification of malingered head injury on the wechsler adult intelligence scale - 3rd edition. *Clin Neuropsychol*, v. 15, n. 4, p. 440-5, 2001.

MOBAYED, M.; DINAN, T. G. Buspirone/prolactin response in post head injury depression. *J Affect Disord*, v. 19, n. 4, p. 237-41, 1990.

MOJTABAI, R. Clinician-identified depression in community settings: concordance with structured-interview diagnoses. *Psychother Psychosom*, v. 82, n. 3, p. 161-9, 2013.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H. Escalas de depressão de Montgomery e Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Rev Psiquiatr Clin*, v. 25, n. 5, p. 262-72, 1998.

MUNOZ, P.; GONZALEZ TORRES, M. A. [Organic personality disorder: response to carbamazepine]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, v. 25, n. 3, p. 197-200, 1997.

NAARDING, P. et al. Apathy is not depression in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 21, n. 3, p. 266-70, 2009.

NAARDING, P. et al. Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and

Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 14, n. 3, p. 329-34, 2002.

NAGAMOTO-COMBS, K. et al. Prolonged microgliosis in the rhesus monkey central nervous system after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, v. 24, n. 11, p. 1719-42, 2007.

NAKASE-RICHARDSON, R. et al. Utility of post-traumatic amnesia in predicting 1-year productivity following traumatic brain injury: comparison of the Russell and Mississippi PTA classification intervals. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*, v. 82, n. 5, p. 494-9, 2011.

NASCIMENTO, E. *WAIS-III - Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos - Manual Técnico*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

NELISSEN, S. et al. The role of mast cells in neuroinflammation. *Acta Neuropathol*, v. 125, n. 5, p. 637-50, 2013.

NOFFS, M. H. et al. Avaliação neuropsicológica de pessoas com epilepsia - visão crítica dos testes empregados na população brasileira. *Rev Neurociências*, v. 10, n. 2, p. 83-93, 2002.

NOKLEBY, K. et al. Screening for cognitive deficits after stroke: a comparison of three screening tools. *Clin Rehabil*, v. 22, n. 12, p. 1095-104, 2008.

O'DRISCOLL, K.; LEACH, J. P. "No longer Gage": an iron bar through the head. Early observations of personality change after injury to the prefrontal cortex. *BMJ*, v. 317, n. 7174, p. 1673-4, 1998.

OLESEN, J. et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*, v. 19, n. 1, p. 155-62, 2012.

ORGANIZATION, W. H. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Geneva: 1993.

PARADISO, S. et al. Frontal lobe syndrome reassessed: comparison of patients with lateral or medial frontal brain damage. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*, v. 67, n. 5, p. 664-7, 1999.

- PARK, S.; KWON, S. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*, v. 4, n. 3, p. 99-106, 2008.
- PARVIZI, J. et al. Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum. *Brain*, v. 124, n. Pt 9, p. 1708-19, 2001.
- PELEGRIN-VALERO, C. A. et al. [Nosologic aspects of personality change due to head trauma]. *Rev Neurol*, v. 32, n. 7, p. 681-7, 2001.
- PETCHPRAPAI, N.; WINKELMAN, C. Mild traumatic brain injury: determinants and subsequent quality of life. A review of the literature. *J Neurosci Nurs*, v. 39, n. 5, p. 260-72, 2007.
- POWELL, J. B.; CRIPE, L. I.; DODRILL, C. B. Assessment of brain impairment with the Rey Auditory Verbal Learning Test: a comparison with other neuropsychological measures. *Arch Clin Neuropsychol*, v. 6, n. 4, p. 241-9, 1991.
- PRIGATANO, G. P. Impaired self-awareness after moderately severe to severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*, v. 93, p. 39-42, 2005.
- RABINS, P. V.; ARCINIEGAS, D. B. Pathophysiology of involuntary emotional expression disorder. *CNS Spectr*, v. 12, n. 4 Suppl 5, p. 17-22, 2007.
- RAMASUBBU, R. et al. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 18, n. 1, p. 96-9, 2006.
- RAO, V. et al. Prevalence and types of sleep disturbances acutely after traumatic brain injury. *Brain Inj*, v. 22, n. 5, p. 381-6, 2008.
- RAO, V. et al. Clinical correlates of personality changes associated with traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 20, n. 1, p. 118-9, 2008.
- RAPOPORT, M. J. et al. Cognitive impairment associated with major depression following mild and moderate traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 17, n. 1, p. 61-5, 2005.

- RAPOPORT, M. J. et al. The clinical significance of major depression following mild traumatic brain injury. *Psychosomatics*, v. 44, n. 1, p. 31-7, 2003.
- REID-ARNDT, S. A.; NEHL, C.; HINKEBEIN, J. The Frontal Systems Behaviour Scale (FrSBe) as a predictor of community integration following a traumatic brain injury. *Brain Inj*, v. 21, n. 13-14, p. 1361-9, 2007.
- REY, A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
- RODRIGUES, A. B.; YAMASHITA, E. T.; CHIAPPETTA, A. L. Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal. *Revista CEFAC*, v. 10, n. 4, p. 443-51, 2008.
- ROELEN, C. A. et al. The development and validation of two prediction models to identify employees at risk of high sickness absence. *Eur J Public Health*, v. 23, n. 1, p. 128-33, 2013.
- ROMMEL, O. et al. ['Frontal lobe syndrome' caused by severe head trauma or cerebrovascular diseases]. *Nervenarzt*, v. 70, n. 6, p. 530-8, 1999.
- ROSENFELD, J. V. et al. Blast-related traumatic brain injury. *Lancet Neurol*, v. 12, n. 9, p. 882-93, 2013.
- RUSSELL, W. R.; SMITH, A. Post-traumatic amnesia in closed head injury. *Arch Neurol*, v. 5, p. 4-17, 1961.
- SAHUQUILLO, J.; POCA, M. A.; AMOROS, S. Current aspects of pathophysiology and cell dysfunction after severe head injury. *Curr Pharm Des*, v. 7, n. 15, p. 1475-503, 2001.
- SANTIAGO, L. A. et al. A clinical comparison of penetrating and blunt traumatic brain injuries. *Brain Inj*, v. 26, n. 2, p. 107-25, 2012.
- SARAN, A. S. Depression after minor closed head injury: role of dexamethasone suppression test and antidepressants. *J Clin Psychiatry*, v. 46, n. 8, p. 335-8, 1985.

SCHWARZBOLD, M. et al. Psychiatric disorders and traumatic brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat*, v. 4, n. 4, p. 797-816, 2008.

SEEL, R. T. et al. Depression after traumatic brain injury: a National Institute on Disability and Rehabilitation Research Model Systems multicenter investigation. *Archives Phys Med Rehabil*, v. 84, n. 2, p. 177-84, 2003.

SEEL, R. T.; MACCIOCCI, S.; KREUTZER, J. S. Clinical considerations for the diagnosis of major depression after moderate to severe TBI. *J Head Trauma Rehabil*, v. 25, n. 2, p. 99-112, 2010.

SINGH, I.; ROSE, N. Biomarkers in psychiatry. *Nature*, v. 460, n. 7252, p. 202-7, 2009.

SMARR, K. L.; KEEFER, A. L. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Research*, v. 63 Suppl 11, p. S454-66, 2011.

SMITH, C. Review: the long-term consequences of microglial activation following acute traumatic brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol*, v. 39, n. 1, p. 35-44, 2013.

SNAITH, R. P. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*, v. 1, p. 29, 2003.

SPITZER, R. L. Psychiatric diagnosis: are clinicians still necessary? *Compr Psychiatry*, v. 24, n. 5, p. 399-411, 1983.

SPITZER, R. L. et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry*, v. 49, n. 8, p. 624-9, 1992.

STANCZAK, E. M.; STANCZAK, D. E.; TEMPLER, D. I. Subject-selection procedures in neuropsychological research: a meta-analysis and prospective study. *Arch Clin Neuropsychol*, v. 15, n. 7, p. 587-601, 2000.

STARKSTEIN, S. E.; ROBINSON, R. G. Mechanism of disinhibition after brain lesions. *J Nerv Ment Dis*, v. 185, n. 2, p. 108-14, 1997.

STEWART, M. E. et al. Autistic traits predict performance on the block design. *Autism*, v. 13, n. 2, p. 133-42, 2009.

STEWART, S. A. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry*, v. 66, supl. 2, p. 9-13, 2005.

STRONG, A. J.; DARDIS, R. Depolarisation phenomena in traumatic and ischaemic brain injury. *Adv Tech Stand Neurosurg*, v. 30, p. 3-49, 2005.

SWETS, J. A. History of Signal Detection Theory. In: (Ed.). *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Oxford: Elsevier, 2001. p.14078-82.

TAGLIAFERRI, F. et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir*, v. 148, n. 3, p. 255-68; discussion 268, 2006.

TANNER, W. P., JR.; SWETS, J. A. A decision-making theory of visual detection. *Psychol Rev*, v. 61, n. 6, p. 401-9, 1954.

TATE, R. L. Executive dysfunction and characterological changes after traumatic brain injury: two sides of the same coin? *Cortex*, v. 35, n. 1, p. 39-55, 1999.

TATENO, A.; JORGE, R. E.; ROBINSON, R. G. Clinical correlates of aggressive behavior after traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 15, n. 2, p. 155-60, 2003.

_____. Pathological laughing and crying following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 16, n. 4, p. 426-34, 2004.

TAVARES, M. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV: Transtornos do Eixo I Edição para Pacientes (SCID-I/P 2.0). Brasília: Instituto de Psicologia, Universidade de Brasília, 1996.

THURMAN, D. J. et al. Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective. *J Head Trauma Rehabil*, v. 14, n. 6, p. 602-15, 1999.

UNITED STATES PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE.
Screening for depression in adults: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med*, v. 151, n. 11, p. 784-92, 2009.

VAISHNAVI, S.; RAO, V.; FANN, J. R. Neuropsychiatric problems after traumatic brain injury: unraveling the silent epidemic. *Psychosomatics*, v. 50, n. 3, p. 198-205, 2009.

VAN REEKUM, R.; COHEN, T.; WONG, J. Can traumatic brain injury cause psychiatric disorders? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 12, n. 3, p. 316-27, 2000.

VERMA, A.; ANAND, V.; VERMA, N. P. Sleep disorders in chronic traumatic brain injury. *J Clin Sleep*, v. 3, n. 4, p. 357-62, 2007.

VOS, P. E. et al. EFNS guideline on mild traumatic brain injury: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, v. 9, n. 3, p. 207-19, 2002.

WALKER, W. C. et al. A multicentre study on the clinical utility of post-traumatic amnesia duration in predicting global outcome after moderate-severe traumatic brain injury. *J Neurol Neurosur Psychiatry*, v. 81, n. 1, p. 87-9, 2010.

WEBER, J. T. Altered calcium signaling following traumatic brain injury. *Front Pharmacol*, v. 3, p. 60, 2012.

WECHSLER, D. The measurement of adult intelligence. 3th edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1944.

_____. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. Santo Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1997a.

_____. Wechsler Memory Scale. Third Edition Manual. Santo Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1997b.

WERNER, C.; ENGELHARD, K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*, v. 99, n. 1, p. 4-9, 2007.

WHALEN, M. J. et al. Reduced brain edema after traumatic brain injury in mice deficient in P-selectin and intercellular adhesion molecule-1. *J Leukoc Biol*, v. 67, n. 2, p. 160-8, 2000.

WHELAN-GOODINSON, R. et al. Psychiatric disorders following traumatic brain injury: their nature and frequency. *J Head Trauma Rehabil*, v. 24, n. 5, p. 324-32, 2009.

WHELAN-GOODINSON, R.; PONSFORD, J.; SCHONBERGER, M. Association between psychiatric state and outcome following traumatic brain injury. *J Rehabil Med*, v. 40, n. 10, p. 850-7, 2008.

_____. 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*, v. 114, n. 1-3, p. 94-102, 2009.

WILLIAMS, J. M. The prediction of premorbid memory ability. *Arch Clin Neuropsychol*, v. 12, n. 8, p. 745-56, 1997.

WOOD, R. L.; DOUGHTY, C. Alexithymia and avoidance coping following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*, v. 28, n. 2, p. 98-105, 2013.

WOOD, R. L.; LIOSSI, C. Neuropsychological and neurobehavioral correlates of aggression following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, v. 18, n. 3, p. 333-41, 2006.

WORK, S. S. et al. Pseudobulbar affect: an under-recognized and under-treated neurological disorder. *Adv Ther*, v. 28, n. 7, p. 586-601, 2011.

YANG, C. C. et al. Irritability following traumatic brain injury: divergent manifestations of annoyance and verbal aggression. *Brain Inj*, v. 26, n. 10, p. 1185-91, 2012.

YI, J. H.; HAZELL, A. S. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int*, v. 48, n. 5, p. 394-403, 2006.

ZEILIG, G. et al. Pathological laughter and crying in patients with closed traumatic brain injury. *Brain Inj*, v. 10, n. 8, p. 591-7, 1996.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, v. 67, n. 6, p. 361-70, 1983.

ZIMMERMAN, M. et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord*, v. 150, n. 2, p. 384-8, 2013.

ZWEIG, M. H.; CAMPBELL, G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*, v. 39, n. 4, p. 561-77, 1993.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Todos os pontos de corte dos testes com capacidade discriminativa

Desfecho depressão

Ponto de corte	Sensibilidade % (IC 95%)	Especificidade % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)
HAM-D				
≥ 0	100 (76,8 – 100)	0,0 (0,0 – 10,9)	30,4 (17,7 – 45,8)	–
≥ 1	92,9 (66,1 – 99,8)	21,9 (9,3 – 40,0)	34,2 (19,6 – 51,4)	87,5 (47,3 – 99,7)
≥ 2	92,9 (66,1 – 99,8)	34,4 (18,6 – 53,2)	38,2 (22,2 – 56,4)	91,7 (61,5 – 99,8)
≥ 3	92,9 (66,1 – 99,8)	56,3 (37,7 – 73,6)	48,1 (28,7 – 68,1)	94,7 (74,0 – 99,9)
≥ 6	92,9 (66,1 – 99,8)	65,6 (46,8 – 81,4)	54,2 (32,8 – 74,4)	95,5 (77,2 – 99,9)
≥ 7 †‡	92,9 (66,1 – 99,8)	78,1 (60,0 – 90,7)	65,0 (40,8 – 84,6)	96,2 (80,4 – 99,9)
≥ 8	85,7 (57,2 – 98,2)	81,3 (63,6 – 92,8)	66,7 (41,0 – 86,7)	92,9 (76,1 – 99,2)
≥ 9	78,6 (49,2 – 95,3)	81,3 (63,6 – 92,8)	64,7 (38,3 – 85,8)	89,7 (72,2 – 97,9)
≥ 10	78,6 (49,2 – 95,3)	90,6 (75,0 – 98,0)	78,6 (49,2 – 95,3)	90,6 (75,0 – 98,0)
≥ 12	71,4 (41,9 – 91,6)	90,6 (75,0 – 98,0)	76,9 (46,2 – 95,0)	87,9 (71,8 – 96,6)
≥ 13	64,3 (35,1 – 87,2)	90,6 (75,0 – 98,0)	75,0 (42,8 – 94,5)	85,3 (68,9 – 95,0)
≥ 14	57,1 (28,9 – 82,3)	93,8 (79,2 – 99,2)	80,0 (44,4 – 97,5)	83,3 (67,2 – 93,6)
≥ 15	57,1 (28,9 – 82,3)	100 (89,1 – 100)	100 (63,1 – 100)	84,2 (68,7 – 94,0)
≥ 16	50,0 (23,0 – 77,0)	100 (89,1 – 100)	100 (59,0 – 100)	82,1 (66,5 – 92,5)
≥ 17	42,9 (17,7 – 71,1)	100 (89,1 – 100)	100 (54,1 – 100)	80,0 (64,4 – 90,9)
≥ 18	28,6 (8,4 – 58,1)	100 (89,1 – 100)	100 (39,8 – 100)	76,2 (60,5 – 87,9)
≥ 19	21,4 (4,7 – 50,8)	100 (89,1 – 100)	100 (29,2 – 100)	74,4 (58,8 – 86,5)
≥ 21	14,3 (1,8 – 42,8)	100 (89,1 – 100)	100 (15,8 – 100)	72,7 (57,2 – 85,0)
≥ 22	7,1 (0,2 – 33,9)	100 (89,1 – 100)	100 (2,5 – 100)	71,1 (55,7 – 83,6)
≥ 34	0,0 (0,0 – 23,2)	100 (89,1 – 100)	–	69,6 (54,2 – 82,3)
BDI				
≥ 0	100 (75,3 – 100)	0,0 (0,0 – 11,6)	30,2 (17,2 – 46,1)	–
≥ 1	100 (75,3 – 100)	13,3 (3,8 – 30,7)	33,3 (19,1 – 50,2)	100 (39,8 – 100)
≥ 2	100 (75,3 – 100)	16,7 (5,6 – 34,7)	34,2 (19,6 – 51,4)	100 (47,8 – 100)
≥ 3	100 (75,3 – 100)	23,3 (9,9 – 42,3)	36,1 (20,8 – 53,8)	100 (59,0 – 100)
≥ 4	92,3 (64,0 – 99,8)	43,3 (25,5 – 62,6)	41,4 (23,5 – 61,1)	92,9 (66,1 – 99,8)
≥ 5	92,3 (64,0 – 99,8)	50,0 (31,3 – 68,7)	44,4 (25,5 – 64,7)	93,7 (69,8 – 99,8)
≥ 6	92,3 (64,0 – 99,8)	56,7 (37,4 – 74,5)	48,0 (27,8 – 68,7)	94,4 (72,7 – 99,9)
≥ 7	92,3 (64,0 – 99,8)	66,7 (47,2 – 82,7)	54,5 (32,2 – 75,6)	95,2 (76,2 – 99,9)
≥ 9	92,3 (64,0 – 99,8)	70,0 (50,6 – 85,3)	57,1 (34,0 – 78,2)	95,5 (77,2 – 99,9)
≥ 10	92,3 (64,0 – 99,8)	76,7 (57,7 – 90,1)	63,2 (38,4 – 83,7)	95,8 (78,9 – 99,9)
≥ 11	92,3 (64,0 – 99,8)	83,3 (65,3 – 94,4)	70,6 (44,0 – 89,7)	96,2 (80,4 – 99,9)
≥ 12	92,3 (64,0 – 99,8)	86,7 (69,3 – 96,2)	75,0 (47,6 – 92,7)	96,3 (81,0 – 99,9)
≥ 13	92,3 (64,0 – 99,8)	93,3 (77,9 – 99,2)	85,7 (57,2 – 98,2)	96,6 (82,2 – 99,9)
≥ 14 †‡	92,3 (64,0 – 99,8)	96,7 (82,8 – 99,9)	92,3 (64,0 – 99,8)	96,7 (82,8 – 99,9)
≥ 15	84,6 (54,6 – 98,1)	96,7 (82,8 – 99,9)	91,7 (59,7 – 99,8)	93,5 (78,6 – 99,2)
≥ 17	84,6 (54,6 – 98,1)	100 (88,4 – 100)	100 (69,2 – 100)	93,7 (79,2 – 99,2)
≥ 18	69,2 (38,6 – 90,9)	100 (88,4 – 100)	100 (66,4 – 100)	88,2 (72,5 – 96,7)
≥ 19	61,5 (31,6 – 86,1)	100 (88,4 – 100)	100 (63,1 – 100)	85,7 (69,7 – 95,2)
≥ 20	53,9 (25,1 – 80,8)	100 (88,4 – 100)	100 (54,1 – 100)	83,3 (67,2 – 93,6)

≥ 23	46,2 (19,2 – 74,9)	100 (88,4 – 100)	100 (54,1 – 100)	81,1 (64,8 – 92,0)
≥ 24	38,5 (13,9 – 68,4)	100 (88,4 – 100)	100 (47,8 – 100)	78,9 (62,7 – 90,4)
≥ 27	30,8 (9,1 – 61,4)	100 (88,4 – 100)	100 (39,8 – 100)	76,9 (60,7 – 88,9)
≥ 30	23,1 (5,0 – 53,8)	100 (88,4 – 100)	100 (29,2 – 100)	75,0 (58,8 – 87,3)
≥ 34	7,7 (0,2 – 36,0)	100 (88,4 – 100)	100 (2,5 – 100)	71,4 (55,4 – 84,3)
≥ 36	0,0 (0,0 – 24,7)	100 (88,4 – 100)	–	69,8 (53,9 – 82,8)

HADS

≥ 1	100 (76,8 – 100)	0,0 (0,0 – 11,2)	31,1 (18,2 – 46,6)	–
≥ 2	100 (76,8 – 100)	12,9 (3,6 – 29,8)	34,1 (20,1 – 50,6)	100 (39,8 – 100)
≥ 3	100 (76,8 – 100)	22,6 (9,6 – 41,1)	36,8 (21,8 – 54,0)	100 (59,0 – 100)
≥ 4	100 (76,8 – 100)	35,5 (19,2 – 54,6)	41,2 (24,6 – 59,3)	100 (71,5 – 100)
≥ 6	100 (76,8 – 100)	45,2 (27,3 – 64,0)	45,2 (27,3 – 64,0)	100 (76,8 – 100)
≥ 7	100 (76,8 – 100)	61,3 (42,2 – 78,2)	53,8 (33,4 – 73,4)	100 (82,4 – 100)
≥ 8	100 (76,8 – 100)	74,2 (55,4 – 88,1)	63,6 (40,7 – 82,8)	100 (85,2 – 100)
≥ 9 †‡	100 (76,8 – 100)	80,7 (62,5 – 92,5)	70,0 (45,7 – 88,1)	100 (85,8 – 100)
≥ 10	85,7 (57,2 – 98,2)	83,9 (66,3 – 94,5)	70,6 (44,0 – 89,7)	92,9 (76,5 – 99,1)
≥ 11	78,6 (49,2 – 95,3)	83,9 (66,3 – 94,5)	68,7 (41,3 – 89,0)	89,7 (72,6 – 97,8)
≥ 12	71,4 (41,9 – 91,6)	87,1 (70,2 – 96,4)	71,4 (41,9 – 91,6)	87,1 (70,2 – 96,4)
≥ 13	71,4 (41,9 – 91,6)	90,3 (74,2 – 98,0)	76,9 (46,2 – 95,0)	87,5 (71,0 – 96,5)
≥ 14	71,4 (41,9 – 91,6)	96,8 (83,3 – 99,9)	90,9 (58,7 – 99,8)	88,2 (72,5 – 96,7)
≥ 18	57,1 (28,9 – 82,3)	96,8 (83,3 – 99,9)	88,9 (51,8 – 99,7)	83,3 (67,2 – 93,6)
≥ 21	50,0 (23,0 – 77,0)	100 (88,8 – 100)	100 (59,0 – 100)	81,6 (65,7 – 92,3)
≥ 22	42,9 (17,7 – 71,1)	100 (88,8 – 100)	100 (54,1 – 100)	79,5 (63,5 – 90,7)
≥ 23	35,7 (12,8 – 64,9)	100 (88,8 – 100)	100 (47,8 – 100)	77,5 (61,5 – 89,2)
≥ 24	28,6 (8,4 – 58,1)	100 (88,8 – 100)	100 (39,8 – 100)	75,6 (59,7 – 87,6)
≥ 26	21,4 (4,7 – 50,8)	100 (88,8 – 100)	100 (29,2 – 100)	73,8 (58,0 – 86,1)
≥ 28	14,3 (1,8 – 42,8)	100 (88,8 – 100)	100 (15,8 – 100)	72,1 (56,3 – 84,7)
≥ 29	7,1 (0,2 – 33,9)	100 (88,8 – 100)	100 (2,5 – 100)	70,5 (54,8 – 83,2)
≥ 31	0,0 (0,0 – 23,2)	100 (88,8 – 100)	–	68,9 (53,4 – 81,8)

HADS-D

≥ 0	100 (76,8 – 100)	0,00 (0,0 – 11,2)	31,1 (18,2 – 46,6)	–
≥ 1	100 (76,8 – 100)	16,1 (5,5 – 33,7)	35,0 (20,6 – 51,7)	100 (47,8 – 100)
≥ 2	100 (76,8 – 100)	41,9 (24,5 – 60,9)	43,7 (26,4 – 62,3)	100 (75,3 – 100)
≥ 3	92,9 (66,1 – 99,8)	54,8 (36,0 – 72,7)	48,1 (28,7 – 68,1)	94,4 (72,7 – 99,9)
≥ 4	92,9 (66,1 – 99,8)	71,0 (52,0 – 85,8)	59,1 (36,4 – 79,3)	95,7 (78,1 – 99,9)
≥ 5	92,9 (66,1 – 99,8)	77,4 (58,9 – 90,4)	65,0 (40,8 – 84,6)	96,0 (79,6 – 99,9)
≥ 6 †‡	92,9 (66,1 – 99,8)	83,9 (66,3 – 94,5)	72,2 (46,5 – 90,3)	96,3 (81,0 – 99,9)
≥ 7	78,6 (49,2 – 95,3)	87,1 (70,2 – 96,4)	73,3 (44,9 – 92,2)	90,0 (73,5 – 97,9)
≥ 8	78,6 (49,2 – 95,3)	96,8 (83,3 – 99,9)	91,7 (61,5 – 99,8)	90,9 (75,7 – 98,1)
≥ 9	64,2 (35,1 – 87,2)	96,8 (83,3 – 99,9)	90,0 (55,5 – 99,7)	85,7 (69,7 – 95,2)
≥ 11	57,1 (28,9 – 82,3)	100 (88,8 – 100)	100 (63,1 – 100)	83,8 (68,0 – 93,8)
≥ 12	50,0 (23,0 – 77,0)	100 (88,8 – 100)	100 (59,0 – 100)	81,6 (65,7 – 92,3)
≥ 13	28,6 (8,4 – 58,1)	100 (88,8 – 100)	100 (39,8 – 100)	75,6 (59,7 – 87,6)
≥ 15	14,3 (1,8 – 42,8)	100 (88,8 – 100)	100 (15,8 – 100)	72,1 (56,3 – 84,7)
≥ 16	0,0 (0,0 – 23,2)	100 (88,8 – 100)	–	68,9 (53,4 – 81,8)

HADS-A

≥ 0	100 (76,8 – 100)	0,0 (0,0 – 11,2)	31,1 (18,2 – 46,6)	–
≥ 1	100 (76,8 – 100)	12,9 (3,6 – 29,8)	34,1 (20,1 – 50,6)	100 (39,8 – 100)
≥ 2	100 (76,8 – 100)	22,6 (9,6 – 41,1)	36,8 (21,8 – 54,0)	100 (59,0 – 100)

≥ 3	100 (76,8 – 100)	48,4 (30,2 – 66,9)	46,7 (28,3 – 65,7)	100 (78,2 – 100)
≥ 4	78,6 (49,2 – 95,3)	64,5 (45,4 – 80,8)	50,0 (28,2 – 71,8)	87,0 (66,4 – 97,2)
≥ 5	71,4 (41,9 – 91,6)	67,7 (48,6 – 83,3)	50,0 (27,2 – 72,8)	84,0 (63,4 – 95,6)
≥ 6	64,3 (35,1 – 87,2)	80,7 (62,5 – 92,5)	60,0 (32,3 – 83,7)	83,3 (64,9 – 94,5)
≥ 7 †‡	64,3 (35,1 – 87,2)	87,1 (70,2 – 96,4)	69,2 (38,6 – 90,9)	84,4 (67,2 – 94,7)
≥ 8	57,1 (28,9 – 82,3)	93,6 (78,6 – 99,2)	80,0 (44,4 – 97,5)	82,9 (66,4 – 93,4)
≥ 9	50,0 (23,0 – 77,0)	93,6 (78,6 – 99,2)	77,8 (40,0 – 97,2)	80,6 (64,0 – 91,8)
≥ 10	35,7 (12,8 – 64,9)	96,8 (83,3 – 99,9)	83,3 (31,1 – 99,8)	76,9 (60,7 – 88,9)
≥ 11	28,6 (8,4 – 58,1)	100 (88,8 – 100)	100 (39,8 – 100)	75,6 (59,7 – 87,6)
≥ 14	21,4 (4,7 – 50,8)	100 (88,8 – 100)	100 (29,2 – 100)	73,8 (58,0 – 86,1)
≥ 16	14,3 (1,8 – 42,8)	100 (88,8 – 100)	100 (15,8 – 100)	72,1 (56,3 – 84,7)
≥ 18	7,1 (0,2 – 33,9)	100 (88,8 – 100)	100 (2,5 – 100)	70,5 (54,8 – 83,2)
≥ 19	0,0 (0,0 – 23,2)	100 (88,8 – 100)	–	68,9 (53,4 – 81,8)

† ponto mais próximo da coordenada (0, 1); ‡ ponto com o maior índice de Youden. VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; BDI = Inventário de Depressão de Beck; HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D = subescala de depressão da HADS; HADS-A = subescala de ansiedade da HADS.

Desfecho alteração de personalidade

Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Escore bruto (escore z)	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)	% (IC 95%)
RAVLT – reconhecimento				
= 0 (-4,00)	33,3 (9,9 - 65,1)	91,7 (73,0 - 99,0)	66,7 (22,3 - 95,7)	73,3 (54,1 - 87,7)
≤ 2 (-3,31)	50,0 (21,1 - 78,9)	91,7 (73,0 - 99,0)	75,0 (34,9 - 96,8)	78,6 (59,0 - 91,7)
≤ 4 (-2,62)	58,3 (27,7 - 84,8)	87,5 (67,6 - 97,3)	70,0 (34,8 - 93,3)	80,8 (60,6 - 93,4)
≤ 5 (-2,27)	66,7 (34,9 - 90,1)	83,3 (62,6 - 95,3)	66,7 (34,9 - 90,1)	83,3 (62,6 - 95,3)
≤ 6 (-1,93)	66,7 (34,9 - 90,1)	79,2 (57,8 - 92,9)	61,5 (31,6 - 86,1)	82,6 (61,2 - 95,0)
≤ 7 (-1,59)	75,0 (42,8 - 94,5)	79,2 (57,8 - 92,9)	64,3 (35,1 - 87,2)	86,4 (65,1 - 97,1)
≤ 9 (-0,90) †‡	91,7 (61,5 - 99,8)	70,8 (48,9 - 87,4)	61,1 (35,7 - 82,7)	94,4 (72,7 - 99,9)
≤ 11 (-0,21)	91,7 (61,5 - 99,8)	54,2 (32,8 - 74,4)	50,0 (28,2 - 71,8)	92,9 (66,1 - 99,8)
≤ 12 (0,14)	91,7 (61,5 - 99,8)	41,7 (22,1 - 63,4)	44,0 (24,4 - 65,1)	90,9 (58,7 - 99,8)
≤ 13 (0,48)	100 (73,5 - 100)	37,5 (18,8 - 59,4)	44,4 (25,5 - 64,7)	100 (66,4 - 100)
≤ 14 (0,83)	100 (73,5 - 100)	20,8 (7,1 - 42,2)	38,7 (21,8 - 57,8)	100 (47,8 - 100)
≤ 15 (1,17)	100 (73,5 - 100)	0,0 (0,0 - 14,2)	33,3 (18,6 - 51,0)	-
RAVLT – evocação tardia				
= 0 (-2,60)	23,1 (5,0 - 53,8)	90,0 (73,5 - 97,9)	50,0 (11,8 - 88,2)	73,0 (55,9 - 86,2)
≤ 2 (-2,01)	38,5 (13,9 - 68,4)	90,0 (73,5 - 97,9)	62,5 (24,5 - 91,5)	77,1 (59,9 - 89,6)
≤ 3 (-1,72) †	69,2 (38,6 - 90,9)	86,7 (69,3 - 96,2)	69,2 (38,6 - 90,9)	86,7 (69,3 - 96,2)
≤ 4 (-1,42) ‡	76,9 (46,2 - 95,0)	76,7 (57,7 - 90,1)	58,8 (32,9 - 81,6)	88,5 (69,8 - 97,6)
≤ 5 (-1,13)	84,6 (54,6 - 98,1)	60,0 (40,6 - 77,3)	47,8 (26,8 - 69,4)	90,0 (68,3 - 98,8)
≤ 6 (-0,84)	100 (75,3 - 100)	53,3 (34,3 - 71,7)	48,1 (28,7 - 68,1)	100 (79,4 - 100)
≤ 7 (-0,54)	100 (75,3 - 100)	43,3 (25,5 - 62,6)	43,3 (25,5 - 62,6)	100 (75,3 - 100)
≤ 8 (-0,25)	100 (75,3 - 100)	36,7 (19,9 - 56,1)	40,6 (23,7 - 59,4)	100 (71,5 - 100)
≤ 9 (0,05)	100 (75,3 - 100)	30,0 (14,7 - 49,4)	38,2 (22,2 - 56,4)	100 (66,4 - 100)
≤ 10 (0,34)	100 (75,3 - 100)	20,0 (7,7 - 38,6)	35,1 (20,2 - 52,5)	100 (54,1 - 100)
≤ 11 (0,63)	100 (75,3 - 100)	6,7 (0,8 - 22,1)	31,7 (18,1 - 48,1)	100 (15,8 - 100)
≤ 13 (1,22)	100 (75,3 - 100)	0,0 (0,0 - 11,6)	30,2 (17,2 - 46,1)	-
WMS-III Reprodução visual – evocação tardia				
= 0 (-2,43)	7,7 (0,2 - 36,0)	100 (88,1 - 100)	100 (2,5 - 100)	70,7 (54,5 - 83,9)
≤ 1 (-2,39)	15,4 (1,9 - 45,4)	100 (88,1 - 100)	100 (15,8 - 100)	72,5 (56,1 - 85,4)
≤ 7 (-2,13)	23,1 (5,0 - 53,8)	96,6 (82,2 - 99,9)	75,0 (13,2 - 99,8)	73,7 (56,9 - 86,6)
≤ 8 (-2,09)	30,8 (9,1 - 61,4)	96,6 (82,2 - 99,9)	80,0 (22,8 - 99,8)	75,7 (58,8 - 88,2)
≤ 9 (-2,05)	30,8 (9,1 - 61,4)	93,1 (77,2 - 99,2)	66,7 (22,3 - 95,7)	75,0 (57,8 - 87,9)
≤ 12 (-1,92)	38,5 (13,9 - 68,4)	93,1 (77,2 - 99,2)	71,4 (29,0 - 96,3)	77,1 (59,9 - 89,6)
≤ 14 (-1,84)	46,2 (19,2 - 74,9)	86,2 (68,3 - 96,1)	60,0 (26,2 - 87,8)	78,1 (60,0 - 90,7)
≤ 15 (-1,80)	53,9 (25,1 - 80,8)	86,2 (68,3 - 96,1)	63,6 (30,8 - 89,1)	80,6 (62,5 - 92,5)
≤ 19 (-1,63)	53,9 (25,1 - 80,8)	82,8 (64,2 - 94,2)	58,3 (27,7 - 84,8)	80,0 (61,4 - 92,3)
≤ 20 (-1,59)	53,9 (25,1 - 80,8)	79,3 (60,3 - 92,0)	53,8 (24,0 - 81,7)	79,3 (60,3 - 92,0)
≤ 25 (-1,38)	53,9 (25,1 - 80,8)	75,9 (56,5 - 89,7)	50,0 (23,0 - 77,0)	78,6 (58,6 - 91,9)
≤ 26 (-1,33)	61,6 (31,6 - 86,1)	72,4 (52,8 - 87,3)	50,0 (24,7 - 75,3)	80,8 (60,6 - 93,4)
≤ 28 (-1,25)	69,2 (38,6 - 90,9)	72,4 (52,8 - 87,3)	52,9 (27,8 - 77,0)	84,0 (63,9 - 95,5)
≤ 30 (-1,17)	76,9 (46,2 - 95,0)	69,0 (49,2 - 84,7)	52,6 (28,9 - 75,6)	87,0 (66,4 - 97,2)
≤ 31 (-1,12)	84,6 (54,6 - 98,1)	69,0 (49,2 - 84,7)	55,0 (31,5 - 76,9)	90,9 (70,8 - 98,9)
≤ 33 (-1,04) †‡	92,3 (64,0 - 99,8)	69,0 (49,2 - 84,7)	57,1 (34,0 - 78,2)	95,2 (76,2 - 99,9)
≤ 34 (-1,00)	92,3 (64,0 - 99,8)	62,1 (42,3 - 79,3)	52,2 (30,6 - 73,2)	94,7 (74,0 - 99,9)
≤ 36 (-0,91)	92,3 (64,0 - 99,8)	58,6 (38,9 - 76,5)	50,0 (29,1 - 70,9)	94,4 (71,8 - 99,9)
≤ 38 (-0,83)	92,3 (64,0 - 99,8)	51,7 (32,5 - 70,6)	46,2 (26,6 - 66,6)	93,7 (69,8 - 99,8)
≤ 43 (-0,62)	92,3 (64,0 - 99,8)	48,3 (29,4 - 67,5)	44,4 (25,5 - 64,7)	93,3 (68,1 - 99,8)

≤ 49 (-0,37)	100 (75,3 - 100)	48,3 (29,4 - 67,5)	46,4 (27,5 - 66,1)	100 (76,8 - 100)
≤ 50 (-0,32)	100 (75,3 - 100)	44,8 (26,4 - 64,3)	44,8 (26,4 - 64,3)	100 (75,3 - 100)
≤ 52 (-0,24)	100 (75,3 - 100)	41,4 (23,5 - 61,1)	43,3 (25,5 - 62,6)	100 (73,5 - 100)
≤ 53 (-0,20)	100 (75,3 - 100)	37,9 (20,7 - 57,7)	41,9 (24,5 - 60,9)	100 (69,2 - 100)
≤ 59 (0,06)	100 (75,3 - 100)	34,5 (17,9 - 54,3)	40,6 (23,7 - 59,4)	100 (69,2 - 100)
≤ 62 (0,18)	100 (75,3 - 100)	27,6 (12,7 - 47,2)	38,2 (22,2 - 56,4)	100 (63,1 - 100)
≤ 63 (0,22)	100 (75,3 - 100)	24,1 (10,3 - 43,5)	37,1 (21,5 - 55,1)	100 (59,0 - 100)
≤ 64 (0,27)	100 (75,3 - 100)	20,7 (8,0 - 39,7)	36,1 (20,8 - 53,8)	100 (54,1 - 100)
≤ 67 (0,39)	100 (75,3 - 100)	17,2 (5,8 - 35,8)	35,1 (20,2 - 52,5)	100 (47,8 - 100)
≤ 68 (0,43)	100 (75,3 - 100)	13,8 (3,9 - 31,7)	34,2 (19,6 - 51,4)	100 (39,8 - 100)
≤ 75 (0,73)	100 (75,3 - 100)	10,3 (2,2 - 27,4)	33,3 (19,1 - 50,2)	100 (29,2 - 100)
≤ 82 (1,02)	100 (75,3 - 100)		6,9 (0,8 - 22,8)	100 (15,8 - 100)
≤ 83 (1,06)	100 (75,3 - 100)		3,5 (0,09 - 17,8)	100 (2,5 - 100)
≤ 86 (1,19)	100 (75,3 - 100)		0,0 (0,0 - 11,9)	-
			32,5 (18,6 - 49,1)	
			31,7 (18,1 - 48,1)	
			1,0 (17,6 - 47,1)	

RAVLT – evocação imediata

= 0 (-2,72)	15,4 (1,9 - 45,4)	93,3 (77,9 - 99,2)	50,0 (6,8 - 93,2)	71,8 (55,1 - 85,0)
≤ 1 (-2,40)	15,4 (1,9 - 45,4)	90,0 (73,5 - 97,9)	40,0 (5,3 - 85,3)	71,1 (54,1 - 84,6)
≤ 2 (-2,09)	38,5 (13,9 - 68,4)	86,7 (69,3 - 96,2)	55,6 (21,2 - 86,3)	76,5 (58,8 - 89,3)
≤ 3 (-1,77)	61,5 (31,6 - 86,1)	80,0 (61,4 - 92,3)	57,1 (28,9 - 82,3)	82,8 (64,2 - 94,2)
≤ 4 (-1,45) †‡	84,6 (54,6 - 98,1)	73,3 (54,1 - 87,7)	57,9 (33,5 - 79,7)	91,7 (73,0 - 99,0)
≤ 5 (-1,13)	92,3 (64,0 - 99,8)	63,3 (43,9 - 80,1)	52,2 (30,6 - 73,2)	95,0 (75,1 - 99,9)
≤ 6 (-0,82)	100 (75,3 - 100)	53,3 (34,3 - 71,7)	48,1 (28,7 - 68,1)	100 (79,4 - 100)
≤ 7 (-0,50)	100 (75,3 - 100)	46,7 (28,3 - 65,7)	44,8 (26,4 - 64,3)	100 (76,8 - 100)
≤ 8 (-0,18)	100 (75,3 - 100)	30,0 (14,7 - 49,4)	38,2 (22,2 - 56,4)	100 (66,4 - 100)
≤ 9 (0,13)	100 (75,3 - 100)	23,3 (9,9 - 42,3)	36,1 (20,8 - 53,8)	100 (59,0 - 100)
≤ 10 (0,45)	100 (75,3 - 100)	16,7 (5,6 - 34,7)	34,2 (19,6 - 51,4)	100 (47,8 - 100)
≤ 11 (0,77)	100 (75,3 - 100)	6,7 (0,8 - 22,1)	31,7 (18,1 - 48,1)	100 (15,8 - 100)
≤ 13 (1,40)	100 (75,3 - 100)	3,3 (0,08 - 17,2)	31,0 (17,6 - 47,1)	100 (2,5 - 100)
≤ 14 (1,72)	100 (75,3 - 100)	0,0 (0,0 - 11,6)	30,2 (17,2 - 46,1)	-

Fluência fonêmica

= 0 (-3,37)	7,7 (0,2 - 36,0)	100 (88,1 - 100)	100 (2,5 - 100)	70,7 (54,5 - 83,9)
≤ 3 (-3,01)	7,7 (0,2 - 36,0)	96,6 (82,2 - 99,9)	50,0 (0,04 - 100)	70,0 (53,5 - 83,4)
≤ 4 (-2,89)	15,4 (1,9 - 45,4)	96,6 (82,2 - 99,9)	66,7 (4,0 - 99,8)	71,8 (55,1 - 85,0)
≤ 6 (-2,65)	23,1 (5,0 - 53,8)	96,6 (82,2 - 99,9)	75,0 (13,2 - 99,8)	73,7 (56,9 - 86,6)
≤ 10 (-2,16)	30,8 (9,1 - 61,4)	89,7 (72,6 - 97,8)	57,1 (15,9 - 91,8)	74,3 (56,7 - 87,5)
≤ 11 (-2,04)	46,2 (19,2 - 74,9)	89,7 (72,6 - 97,8)	66,7 (29,9 - 92,5)	78,8 (61,1 - 91,0)
≤ 12 (-1,92)	53,9 (25,1 - 80,8)	79,3 (60,3 - 92,0)	53,8 (24,0 - 81,7)	79,3 (60,3 - 92,0)
≤ 13 (-1,80)	61,5 (31,6 - 86,1)	75,9 (56,5 - 89,7)	53,3 (26,6 - 78,7)	81,5 (61,5 - 93,9)
≤ 14 (-1,68)	69,2 (38,6 - 90,9)	75,9 (56,5 - 89,7)	56,2 (29,9 - 80,2)	84,6 (64,6 - 95,8)
≤ 16 (-1,43) †‡	84,6 (54,6 - 98,1)	72,4 (52,8 - 87,3)	57,9 (33,5 - 79,7)	91,3 (72,0 - 98,9)
≤ 17 (-1,31)	84,6 (54,6 - 98,1)	62,1 (42,3 - 79,3)	50,0 (28,2 - 71,8)	90,0 (68,3 - 98,8)
≤ 18 (-1,19)	84,6 (54,6 - 98,1)	58,6 (38,9 - 76,5)	47,8 (26,8 - 69,4)	89,5 (66,0 - 98,8)
≤ 19 (-1,07)	92,3 (64,0 - 99,8)	51,7 (32,5 - 70,6)	46,2 (26,6 - 66,6)	93,7 (69,8 - 99,8)
≤ 20 (-0,95)	92,3 (64,0 - 99,8)	48,9 (29,4 - 67,5)	44,4 (25,5 - 64,7)	93,3 (68,1 - 99,8)
≤ 23 (-0,59)	92,3 (64,0 - 99,8)	44,8 (26,4 - 64,3)	42,9 (24,5 - 62,8)	92,9 (66,1 - 99,8)
≤ 24 (-0,47)	100 (75,3 - 100)	44,8 (26,4 - 64,3)	44,8 (26,4 - 64,3)	100 (75,3 - 100)
≤ 28 (0,02)	100 (75,3 - 100)	41,4 (23,5 - 61,1)	43,3 (25,5 - 62,6)	100 (73,5 - 100)
≤ 29 (0,14)	100 (75,3 - 100)	27,6 (12,7 - 47,2)	38,2 (22,2 - 56,4)	100 (63,1 - 100)
≤ 32 (0,50)	100 (75,3 - 100)	24,1 (10,3 - 43,5)	37,1 (21,5 - 55,1)	100 (59,0 - 100)
≤ 33 (0,63)	100 (75,3 - 100)	20,7 (8,0 - 39,7)	36,1 (20,8 - 53,8)	100 (54,1 - 100)

≤ 34 (0,75)	100 (75,3 - 100)	13,8 (3,9 - 31,7)	34,2 (19,6 - 51,4)	100 (39,8 - 100)
≤ 37 (1,11)	100 (75,3 - 100)	6,9 (0,8 - 22,8)	32,5 (18,6 - 49,1)	100 (15,8 - 100)
≤ 39 (1,35)	100 (75,3 - 100)	3,5 (0,1 - 17,8)	31,7 (18,1 - 48,1)	100 (2,5 - 100)
≤ 45 (2,08)	100 (75,3 - 100)	0,0 (0,0 - 11,9)	31,0 (17,6 - 47,1)	-
WAIS-III Dígitos - indireto				
= 0 (-2,49)	21,4 (4,7 - 50,8)	96,7 (82,8 - 99,9)	75,0 (19,4 - 99,4)	72,5 (56,1 - 85,4)
≤ 2 (-1,48)	28,6 (8,4 - 58,1)	90,0 (73,5 - 97,9)	57,1 (18,4 - 90,1)	73,0 (55,9 - 86,2)
≤ 3 (-0,97) †‡	64,3 (35,1 - 87,2)	83,3 (65,3 - 94,4)	64,3 (35,1 - 87,2)	83,3 (65,3 - 94,4)
≤ 4 (-0,47)	85,7 (57,2 - 98,2)	53,3 (34,3 - 71,7)	46,2 (26,6 - 66,6)	88,9 (65,3 - 98,6)
≤ 5 (0,04)	92,7 (66,1 - 99,8)	43,3 (25,5 - 62,6)	43,3 (25,5 - 62,6)	92,9 (66,1 - 99,8)
≤ 6 (0,54)	92,7 (66,1 - 99,8)	36,7 (19,9 - 56,1)	40,6 (23,7 - 59,4)	91,7 (61,5 - 99,8)
≤ 7 (1,05)	100 (76,8 - 100)	16,7 (5,6 - 34,7)	35,9 (21,2 - 52,8)	100 (47,8 - 100)
≤ 8 (1,56)	100 (76,8 - 100)	0,0 (0,0 - 11,6)	31,8 (18,6 - 47,6)	-
WAIS-III Dígitos - total				
≤ 2 (-2,78)	7,1 (0,2 - 33,9)	100 (88,4 - 100)	100 (0,0 - 100)	69,8 (53,9 - 82,8)
≤ 4 (-2,26)	14,3 (1,8 - 42,8)	100 (88,4 - 100)	100 (2,5 - 100)	71,4 (55,4 - 84,3)
≤ 5 (-2,00)	21,4 (4,7 - 50,8)	96,7 (82,8 - 99,9)	75,0 (19,4 - 99,4)	72,5 (56,1 - 85,4)
≤ 7 (-1,48)	28,6 (8,4 - 58,1)	90,0 (73,5 - 97,9)	57,1 (18,4 - 90,1)	73,0 (55,9 - 86,2)
≤ 8 (-1,22)	35,7 (12,8 - 64,9)	86,7 (69,3 - 96,2)	55,6 (21,2 - 86,3)	74,3 (56,7 - 87,5)
≤ 9 (-0,96)	42,9 (17,7 - 71,1)	80,0 (61,4 - 92,3)	50,0 (21,1 - 78,9)	75,0 (56,6 - 88,5)
≤ 10 (-0,70)	64,3 (35,1 - 87,2)	76,7 (57,7 - 90,1)	56,3 (29,0 - 80,9)	82,1 (63,1 - 93,9)
≤ 11 (-0,44) †‡	78,6 (49,2 - 95,3)	66,7 (47,2 - 82,7)	52,4 (29,8 - 74,3)	87,0 (66,4 - 97,2)
≤ 12 (-0,18)	85,7 (57,2 - 98,2)	56,7 (37,4 - 74,5)	48,0 (27,8 - 68,7)	89,5 (66,9 - 98,7)
≤ 13 (0,08)	92,9 (66,1 - 99,8)	50,0 (31,3 - 68,7)	46,4 (27,5 - 66,1)	93,8 (69,8 - 99,8)
≤ 14 (0,34)	92,9 (66,1 - 99,8)	36,7 (19,9 - 56,1)	40,6 (23,7 - 59,4)	91,7 (61,5 - 99,8)
≤ 15 (0,60)	100 (76,8 - 100)	36,7 (19,9 - 56,1)	42,4 (25,5 - 60,8)	100 (71,5 - 100)
≤ 16 (0,86)	100 (76,8 - 100)	20,0 (7,7 - 38,6)	36,8 (21,8 - 54,0)	100 (54,1 - 100)
≤ 17 (1,12)	100 (76,8 - 100)	13,3 (3,8 - 30,7)	35,0 (20,6 - 51,7)	100 (39,8 - 100)
≤ 18 (1,38)	100 (76,8 - 100)	6,7 (0,8 - 22,1)	33,3 (19,6 - 49,5)	100 (15,8 - 100)
≤ 19 (1,64)	100 (76,8 - 100)	0,0 (0,0 - 11,6)	31,8 (18,6 - 47,6)	-
RAVLT – aquisição total				
≤ 7 (-3,53)	0,0 (0,0 - 24,7)	96,7 (82,8 - 99,9)	0,0 (0,0 - 100)	69,0 (52,9 - 82,4)
≤ 14 (-2,86)	7,7 (0,2 - 36,0)	96,7 (82,8 - 99,9)	50,0 (1,3 - 98,7)	70,7 (54,5 - 83,9)
≤ 15 (-2,77)	15,4 (1,9 - 45,4)	93,3 (77,9 - 99,2)	50,0 (6,8 - 93,2)	71,8 (55,1 - 85,0)
≤ 17 (-2,57)	23,1 (5,0 - 53,8)	93,3 (77,9 - 99,2)	60,0 (14,7 - 94,7)	73,7 (56,9 - 86,6)
≤ 18 (-2,48)	23,1 (5,0 - 53,8)	90,0 (73,5 - 97,9)	50,0 (11,8 - 88,2)	73,0 (55,9 - 86,2)
≤ 20 (-2,29)	30,8 (9,1 - 61,4)	86,7 (69,3 - 96,2)	50,0 (15,7 - 84,3)	74,3 (56,7 - 87,5)
≤ 22 (-2,10)	38,5 (13,9 - 68,4)	86,7 (69,3 - 96,2)	55,6 (21,2 - 86,3)	76,5 (58,8 - 89,3)
≤ 25 (-1,81)	46,2 (19,2 - 74,9)	83,3 (65,3 - 94,4)	54,5 (23,4 - 83,3)	78,1 (60,0 - 90,7)
≤ 26 (-1,72)	61,5 (31,6 - 86,1)	83,3 (65,3 - 94,4)	61,5 (31,6 - 86,1)	83,3 (65,3 - 94,4)
≤ 30 (-1,33)	61,5 (31,6 - 86,1)	80,0 (61,4 - 92,3)	57,1 (28,9 - 82,3)	82,8 (64,2 - 94,2)
≤ 31 (-1,24)	61,5 (31,6 - 86,1)	73,3 (54,1 - 87,7)	50,0 (24,7 - 75,3)	81,5 (61,9 - 93,7)
≤ 32 (-1,14)	69,2 (38,6 - 90,9)	70,0 (50,6 - 85,3)	50,0 (26,0 - 74,0)	84,0 (63,9 - 95,5)
≤ 33 (-1,05)	76,9 (46,2 - 95,0)	66,7 (47,2 - 82,7)	50,0 (27,2 - 72,8)	87,0 (66,4 - 97,2)
≤ 34 (-0,95) †‡	84,6 (54,6 - 98,1)	66,7 (47,2 - 82,7)	52,4 (29,8 - 74,3)	90,9 (70,8 - 98,9)
≤ 35 (-0,86)	84,6 (54,6 - 98,1)	63,3 (43,9 - 80,1)	50,0 (28,2 - 71,8)	90,5 (69,6 - 98,8)
≤ 36 (-0,76)	84,6 (54,6 - 98,1)	56,7 (37,4 - 74,5)	45,8 (25,6 - 67,2)	89,5 (66,9 - 98,7)
≤ 37 (-0,67)	84,6 (54,6 - 98,1)	46,7 (28,3 - 65,7)	40,7 (22,4 - 61,2)	87,5 (61,7 - 98,4)
≤ 38 (-0,57)	84,6 (54,6 - 98,1)	43,3 (25,5 - 62,6)	39,3 (21,5 - 59,4)	86,7 (59,5 - 98,3)
≤ 39 (-0,48)	92,3 (64,0 - 99,8)	43,3 (25,5 - 62,6)	41,4 (23,5 - 61,1)	92,9 (66,1 - 99,8)
≤ 42 (-0,19)	100 (75,3 - 100)	43,3 (25,5 - 62,6)	43,3 (25,5 - 62,6)	100 (75,3 - 100)
≤ 44 (0,00)	100 (75,3 - 100)	40,0 (22,7 - 59,4)	41,9 (24,5 - 60,9)	100 (73,5 - 100)
≤ 45 (0,10)	100 (75,3 - 100)	36,7 (19,9 - 56,1)	40,6 (23,7 - 59,4)	100 (71,5 - 100)

≤ 46 (0,19)	100 (75,3 - 100)	26,7 (12,3 - 45,9)	37,1 (21,5 - 55,1)	100 (63,1 - 100)
≤ 48 (0,38)	100 (75,3 - 100)	20,0 (7,7 - 38,6)	35,1 (20,2 - 52,5)	100 (54,1 - 100)
≤ 49 (0,48)	100 (75,3 - 100)	16,7 (5,6 - 34,7)	34,2 (19,6 - 51,4)	100 (47,8 - 100)
≤ 50 (0,57)	100 (75,3 - 100)	10,0 (2,1 - 26,5)	32,5 (18,6 - 49,1)	100 (29,2 - 100)
≤ 52 (0,76)	100 (75,3 - 100)	6,7 (0,8 - 22,1)	31,7 (18,1 - 48,1)	100 (15,8 - 100)
≤ 53 (0,86)	100 (75,3 - 100)	0,0 (0,0 - 11,6)	30,2 (17,2 - 46,1)	-

WMS-III Reprodução visual – evocação imediata

≤ 7 (-3,78)	7,14 (0,2 - 33,9)	100 (88,1 - 100)	100 (2,5 - 100)	69,0 (52,9 - 82,4)
≤ 8 (-3,72)	21,4 (4,7 - 50,8)	100 (88,1 - 100)	100 (29,2 - 100)	72,5 (56,1 - 85,4)
≤ 16 (-3,29)	28,6 (8,4 - 58,1)	100 (88,1 - 100)	100 (39,8 - 100)	74,4 (57,9 - 87,0)
≤ 20 (-3,07)	28,6 (8,4 - 58,1)	96,5 (82,2 - 99,9)	80,0 (22,8 - 99,8)	73,7 (56,9 - 86,6)
≤ 28 (-2,64)	28,6 (8,4 - 58,1)	93,1 (77,2 - 99,2)	66,7 (22,3 - 95,7)	73,0 (55,9 - 86,2)
≤ 30 (-2,53)	35,7 (12,8 - 64,9)	93,1 (77,2 - 99,2)	71,4 (29,0 - 96,3)	75,0 (57,8 - 87,9)
≤ 31 (-2,48)	42,9 (17,7 - 71,1)	89,7 (72,6 - 97,8)	66,7 (29,9 - 92,5)	76,5 (58,8 - 89,3)
≤ 33 (-2,37)	50,0 (23,0 - 77,0)	89,7 (72,6 - 97,8)	70,0 (34,8 - 93,3)	78,8 (61,1 - 91,0)
≤ 34 (-2,32)	50,0 (23,0 - 77,0)	86,2 (68,3 - 96,1)	63,6 (30,8 - 89,1)	78,1 (59,7 - 90,9)
≤ 45 (-1,72)	50,0 (23,0 - 77,0)	82,8 (64,2 - 94,2)	58,3 (27,7 - 84,8)	77,4 (58,9 - 90,4)
≤ 56 (-1,13)	57,1 (28,9 - 82,3)	79,3 (60,3 - 92,0)	57,1 (28,9 - 82,3)	79,3 (59,9 - 92,2)
≤ 57 (-1,07) †‡	64,3 (35,1 - 87,2)	79,3 (60,3 - 92,0)	60,0 (32,3 - 83,7)	82,1 (62,7 - 94,1)
≤ 60 (-0,91)	64,3 (35,1 - 87,2)	75,9 (56,5 - 89,7)	56,2 (29,9 - 80,2)	81,5 (61,5 - 93,9)
≤ 62 (-0,80)	64,3 (35,1 - 87,2)	72,4 (52,8 - 87,3)	52,9 (27,8 - 77,0)	80,8 (60,6 - 93,4)
≤ 63 (-0,75)	71,4 (41,9 - 91,6)	69,0 (49,2 - 84,7)	52,6 (28,9 - 75,6)	83,3 (62,6 - 95,3)
≤ 66 (-0,58)	71,4 (41,9 - 91,6)	65,5 (45,7 - 82,1)	50,0 (27,2 - 72,8)	82,6 (60,6 - 95,2)
≤ 67 (-0,53)	78,6 (49,2 - 95,3)	62,1 (42,3 - 79,3)	50,0 (28,2 - 71,8)	85,7 (63,7 - 97,0)
≤ 69 (-0,42)	78,6 (49,2 - 95,3)	58,6 (38,9 - 76,5)	47,8 (26,8 - 69,4)	85,0 (61,4 - 97,0)
≤ 70 (-0,37)	78,6 (49,2 - 95,3)	55,2 (35,7 - 73,6)	45,8 (25,6 - 67,2)	84,2 (60,4 - 96,6)
≤ 72 (-0,26)	85,7 (57,2 - 98,2)	55,2 (35,7 - 73,6)	48,0 (27,8 - 68,7)	88,9 (65,3 - 98,6)
≤ 74 (-0,15)	85,7 (57,2 - 98,2)	51,7 (32,5 - 70,6)	46,2 (26,6 - 66,6)	88,2 (63,6 - 98,5)
≤ 75 (-0,10)	85,7 (57,2 - 98,2)	48,3 (29,4 - 67,5)	44,4 (25,5 - 64,7)	87,5 (61,7 - 98,4)
≤ 78 (0,06)	85,7 (57,2 - 98,2)	44,8 (26,4 - 64,3)	42,9 (24,5 - 62,8)	86,7 (59,5 - 98,3)
≤ 80 (0,17)	85,7 (57,2 - 98,2)	37,9 (20,7 - 57,7)	40,0 (22,7 - 59,4)	84,6 (54,6 - 98,1)
≤ 81 (0,23)	92,9 (66,1 - 99,8)	37,9 (20,7 - 57,7)	41,9 (24,5 - 60,9)	91,7 (59,7 - 99,8)
≤ 83 (0,33)	92,9 (66,1 - 99,8)	34,5 (17,9 - 54,3)	40,6 (23,7 - 59,4)	90,9 (58,7 - 99,8)
≤ 84 (0,39)	92,9 (66,1 - 99,8)	31,0 (15,3 - 50,8)	39,4 (22,9 - 57,9)	90,0 (55,5 - 99,7)
≤ 85 (0,44)	92,9 (66,1 - 99,8)	20,7 (8,0 - 39,7)	36,1 (20,8 - 53,8)	85,7 (42,1 - 99,6)
≤ 87 (0,55)	92,9 (66,1 - 99,8)	17,2 (5,8 - 35,8)	35,1 (20,2 - 52,5)	83,3 (35,9 - 99,6)
≤ 89 (0,66)	92,9 (66,1 - 99,8)	13,8 (3,9 - 31,7)	34,2 (19,6 - 51,4)	80,0 (28,4 - 99,5)
≤ 90 (0,71)	92,9 (66,1 - 99,8)	10,3 (2,2 - 27,4)	33,3 (19,1 - 50,2)	75,0 (13,2 - 99,8)
≤ 91 (0,77)	100 (76,8 - 100)	6,9 (0,8 - 22,8)	34,1 (20,1 - 50,6)	100 (15,8 - 100)
≤ 96 (1,04)	100 (76,8 - 100)	3,5 (0,1 - 17,8)	33,3 (19,6 - 49,5)	100 (2,5 - 100)
≤ 97 (1,09)	100 (76,8 - 100)	0,0 (0,0 - 11,9)	32,6 (19,1 - 48,5)	-

WAIS-III Cubos

≤ 6 (-2,27)	7,1 (0,2 - 33,9)	100 (88,4 - 100)	100 (0,0 - 100)	69,8 (53,9 - 82,8)
≤ 7 (-2,19)	21,4 (4,7 - 50,8)	100 (88,4 - 100)	100 (29,2 - 100)	73,2 (57,1 - 85,8)
≤ 8 (-2,10)	28,6 (8,4 - 58,1)	100 (88,4 - 100)	100 (29,2 - 100)	75,0 (58,8 - 87,3)
≤ 11 (-1,85)	28,6 (8,4 - 58,1)	90,0 (73,5 - 97,9)	57,1 (18,4 - 90,1)	73,0 (55,9 - 86,2)
≤ 12 (-1,77)	42,9 (17,7 - 71,1)	90,0 (73,5 - 97,9)	66,7 (29,9 - 92,5)	77,1 (59,9 - 89,6)
≤ 16 (-1,44)	50,0 (23,0 - 77,0)	86,7 (69,3 - 96,2)	63,6 (30,8 - 89,1)	78,8 (61,1 - 91,0)
≤ 17 (-1,35)	50,0 (23,0 - 77,0)	83,3 (65,3 - 94,4)	58,3 (27,7 - 84,8)	78,1 (60,0 - 90,7)
≤ 19 (-1,19)	64,3 (35,1 - 87,2)	83,3 (65,3 - 94,4)	64,3 (35,1 - 87,2)	83,3 (65,3 - 94,4)
≤ 20 (-1,10)	64,3 (35,1 - 87,2)	80,0 (61,4 - 92,3)	60,0 (32,3 - 83,7)	82,8 (64,2 - 94,2)
≤ 21 (-1,02) †‡	71,4 (41,9 - 91,6)	80,0 (61,4 - 92,3)	62,5 (35,4 - 84,8)	85,7 (67,3 - 96,0)
≤ 25 (-0,69)	71,4 (41,9 - 91,6)	76,7 (57,7 - 90,1)	58,8 (32,9 - 81,6)	85,2 (66,3 - 95,8)

≤ 27 (-0,52)	71,4 (41,9 - 91,6)	70,0 (50,6 - 85,3)	52,6 (28,9 - 75,6)	84,0 (63,9 - 95,5)
≤ 28 (-0,44)	71,4 (41,9 - 91,6)	66,7 (47,2 - 82,7)	50,0 (27,2 - 72,8)	83,3 (62,6 - 95,3)
≤ 29 (-0,36)	71,4 (41,9 - 91,6)	60,0 (40,6 - 77,3)	45,5 (24,4 - 67,8)	81,8 (59,7 - 94,8)
≤ 30 (-0,27)	71,4 (41,9 - 91,6)	56,7 (37,4 - 74,5)	43,5 (23,2 - 65,5)	81,0 (58,1 - 94,6)
≤ 31 (-0,19)	78,6 (49,2 - 95,3)	43,3 (25,5 - 62,6)	39,3 (21,5 - 59,4)	81,2 (54,4 - 96,0)
≤ 33 (-0,02)	85,7 (57,2 - 98,2)	43,3 (25,5 - 62,6)	41,4 (23,5 - 61,1)	86,7 (59,5 - 98,3)
≤ 35 (0,14)	85,7 (57,2 - 98,2)	40,0 (22,7 - 59,4)	40,0 (22,7 - 59,4)	85,7 (57,2 - 98,2)
≤ 36 (0,23)	85,7 (57,2 - 98,2)	33,3 (17,3 - 52,8)	37,5 (21,1 - 56,3)	83,3 (51,6 - 97,9)
≤ 37 (0,31)	92,9 (66,1 - 99,8)	33,3 (17,3 - 52,8)	39,4 (22,9 - 57,9)	90,9 (58,7 - 99,8)
≤ 38 (0,39)	92,9 (66,1 - 99,8)	30,0 (14,7 - 49,4)	38,2 (22,2 - 56,4)	90,0 (55,5 - 99,7)
≤ 40 (0,56)	92,9 (66,1 - 99,8)	26,7 (12,3 - 45,9)	37,1 (21,5 - 55,1)	88,9 (51,8 - 99,7)
≤ 43 (0,81)	92,9 (66,1 - 99,8)	20,0 (7,7 - 38,6)	35,1 (20,2 - 52,5)	85,7 (42,1 - 99,6)
≤ 44 (0,89)	92,9 (66,1 - 99,8)	16,7 (5,6 - 34,7)	34,2 (19,6 - 51,4)	83,3 (35,9 - 99,6)
≤ 45 (0,98)	92,9 (66,1 - 99,8)	13,3 (3,8 - 30,7)	33,3 (19,1 - 50,2)	80,0 (28,4 - 99,5)
≤ 46 (1,06)	100 (76,8 - 100)	13,3 (3,8 - 30,7)	35,0 (20,6 - 51,7)	100 (39,8 - 100)
≤ 49 (1,31)	100 (76,8 - 100)	10,0 (2,1 - 26,5)	34,1 (20,1 - 50,6)	100 (29,2 - 100)
≤ 51 (1,48)	100 (76,8 - 100)	3,3 (0,1 - 17,2)	32,6 (19,1 - 48,5)	100 (2,5 - 100)
≤ 54 (1,72)	100 (76,8 - 100)	0,0 (0,0 - 11,6)	31,8 (18,6 - 47,6)	-
WMS-III Reprodução Visual - reconhecimento				
≤ 20 (-5,93)	8,3 (0,2 - 38,5)	100 (88,1 - 100,0)	100 (0,0 - 100)	72,5 (56,1 - 85,4)
≤ 29 (-3,50)	8,3 (0,2 - 38,5)	96,6 (82,2 - 99,9)	50,0 (0,0 - 100)	71,8 (54,9 - 85,2)
≤ 30 (-3,23)	16,7 (2,1 - 48,4)	96,6 (82,2 - 99,9)	66,7 (4,0 - 99,8)	73,7 (56,9 - 86,6)
≤ 31 (-2,97)	25,0 (5,5 - 57,2)	96,6 (82,2 - 99,9)	75,0 (13,2 - 99,8)	75,7 (58,5 - 88,4)
≤ 32 (-2,70)	41,7 (15,2 - 72,3)	96,6 (82,2 - 99,9)	83,3 (31,1 - 99,8)	80,0 (62,8 - 91,7)
≤ 33 (-2,43)	41,7 (15,2 - 72,3)	93,1 (77,2 - 99,2)	71,4 (29,0 - 96,3)	79,4 (61,8 - 91,4)
≤ 34 (-2,16)	50,0 (21,1 - 78,9)	89,7 (72,6 - 97,8)	66,7 (29,9 - 92,5)	81,2 (63,6 - 92,8)
≤ 35 (-1,89)	50,0 (21,1 - 78,9)	82,8 (64,2 - 94,2)	54,5 (23,4 - 83,3)	80,0 (61,4 - 92,3)
≤ 36 (-1,62) †‡	75,0 (42,8 - 94,5)	79,3 (60,3 - 92,0)	60,0 (31,3 - 84,4)	88,5 (69,4 - 97,7)
≤ 37 (-1,35)	75,0 (42,8 - 94,5)	75,9 (56,5 - 89,7)	56,2 (29,9 - 80,2)	88,0 (68,3 - 97,6)
≤ 39 (-0,81)	75,0 (42,8 - 94,5)	58,6 (38,9 - 76,5)	42,9 (21,8 - 66,0)	85,0 (61,4 - 97,0)
≤ 40 (-0,54)	75,0 (42,8 - 94,5)	55,2 (35,7 - 73,6)	40,9 (20,7 - 63,6)	84,2 (60,4 - 96,6)
≤ 41 (-0,27)	75,0 (42,8 - 94,5)	51,7 (32,5 - 70,6)	39,1 (19,3 - 62,0)	83,3 (58,6 - 96,4)
≤ 42 (0,00)	83,3 (51,6 - 97,9)	34,5 (17,9 - 54,3)	34,5 (17,9 - 54,3)	83,3 (51,6 - 97,9)
43 (0,27)	91,7 (61,5 - 99,8)	27,6 (12,7 - 47,2)	34,4 (18,6 - 53,2)	88,9 (51,8 - 99,7)
≤ 45 (0,81)	91,7 (61,5 - 99,8)	3,5 (0,1 - 17,8)	28,2 (14,8 - 45,1)	50,0 (1,3 - 98,7)
≤ 46 (1,08)	100 (73,5 - 100,0)	3,5 (0,1 - 17,8)	30,0 (16,6 - 46,5)	100 (0 - 100)
≤ 47 (1,35)	100 (73,5 - 100,0)	0,0 (0,0 - 11,9)	29,3 (16,1 - 45,5)	-
WAIS-III Dígitos - direto				
≤ 2 (-2,61)	7,1 (0,2 - 33,9)	100 (88,4 - 100,0)	100 (0,0 - 100)	69,8 (53,9 - 82,8)
≤ 4 (-1,70)	14,3 (1,8 - 42,8)	96,7 (82,8 - 99,9)	66,7 (4,0 - 99,8)	70,7 (54,5 - 83,9)
≤ 5 (-1,25)	35,7 (12,8 - 64,9)	83,3 (65,3 - 94,4)	50,0 (18,7 - 81,3)	73,5 (55,6 - 87,1)
≤ 6 (-0,80)	50,0 (23,0 - 77,0)	73,3 (54,1 - 87,7)	46,7 (21,3 - 73,4)	75,9 (56,5 - 89,7)
≤ 7 (-0,35) †	78,6 (49,2 - 95,3)	56,7 (37,4 - 74,5)	45,8 (25,6 - 67,2)	85,0 (62,1 - 96,8)
≤ 8 (0,10) ‡	92,9 (66,1 - 99,8)	43,3 (25,5 - 62,6)	43,3 (25,5 - 62,6)	92,9 (66,1 - 99,8)
≤ 9 (0,56)	100 (76,8 - 100)	26,7 (12,3 - 45,9)	38,9 (23,1 - 56,5)	100 (63,1 - 100)
≤ 10 (1,01)	100 (76,8 - 100)	16,7 (5,6 - 34,7)	35,9 (21,2 - 52,8)	100 (47,8 - 100)
≤ 11 (1,46)	100 (76,8 - 100)	0,0 (0,0 - 11,6)	31,8 (18,6 - 47,6)	-
Fluência semântica				
≤ 3 (-2,68)	0,0 (0,0 - 24,7)	96,6 (82,2 - 99,9)	0,0 (0,0 - 100,0)	68,3 (51,9 - 81,9)
≤ 4 (-2,45)	15,4 (1,9 - 45,4)	96,6 (82,2 - 99,9)	66,7 (4,0 - 99,8)	71,8 (55,1 - 85,0)
≤ 5 (-2,23)	15,4 (1,9 - 45,4)	82,8 (64,2 - 94,2)	28,6 (3,7 - 71,0)	68,6 (50,7 - 83,1)
≤ 6 (-2,00)	23,1 (5,0 - 53,8)	79,3 (60,3 - 92,0)	33,3 (6,5 - 72,2)	69,7 (51,3 - 84,4)
≤ 7 (-1,78)	38,5 (13,9 - 68,4)	79,3 (60,3 - 92,0)	45,5 (15,6 - 78,0)	74,2 (55,4 - 88,1)

≤ 8 (-1,55)	53,9 (25,1 - 80,8)	75,9 (56,5 - 89,7)	50,0 (23,0 - 77,0)	78,6 (58,6 - 91,9)
≤ 9 (-1,33)	69,2 (38,6 - 90,9)	69,0 (49,2 - 84,7)	50,0 (26,0 - 74,0)	83,3 (62,6 - 95,3)
≤ 10 (-1,10) †	76,9 (46,2 - 95,0)	69,0 (49,2 - 84,7)	52,6 (28,9 - 75,6)	87,0 (66,4 - 97,2)
≤ 11 (-0,88)	84,6 (54,6 - 98,1)	62,1 (42,3 - 79,3)	50,0 (28,2 - 71,8)	90,0 (68,3 - 98,8)
≤ 12 (-0,65) ‡	92,3 (64,0 - 99,8)	58,6 (38,9 - 76,5)	50,0 (29,1 - 70,9)	94,4 (71,8 - 99,9)
≤ 13 (-0,42)	92,3 (64,0 - 99,8)	41,4 (23,5 - 61,1)	41,4 (23,5 - 61,1)	92,3 (64,0 - 99,8)
≤ 14 (-0,20)	92,3 (64,0 - 99,8)	27,6 (12,7 - 47,2)	36,4 (20,4 - 54,9)	88,9 (51,8 - 99,7)
≤ 16 (0,25)	92,3 (64,0 - 99,8)	24,1 (10,3 - 43,5)	35,3 (19,7 - 53,5)	87,5 (47,3 - 99,7)
≤ 17 (0,48)	100 (75,3 - 100)	10,3 (2,2 - 27,4)	33,3 (19,1 - 50,2)	100 (29,2 - 100)
≤ 18 (0,70)	100 (75,3 - 100)	6,9 (0,8 - 22,8)	32,5 (18,6 - 49,1)	100 (15,8 - 100)
≤ 20 (1,15)	100 (75,3 - 100)	3,5 (0,1 - 17,8)	31,7 (18,1 - 48,1)	100 (2,5 - 100)
≤ 24 (2,05)	100 (75,3 - 100)	0,0 (0,0 - 11,9)	31,0 (17,6 - 47,1)	-

WAIS-III Vocabulário

≤ 6 (-2,41)	7,7 (0,2 - 36,0)	96,7 (82,8 - 99,9)	50,0 (1,3 - 98,7)	70,7 (54,5 - 83,9)
≤ 7 (-2,31)	7,7 (0,2 - 36,0)	93,3 (77,9 - 99,2)	33,3 (0,8 - 90,6)	70,0 (53,5 - 83,4)
≤ 11 (-1,92)	23,1 (5,0 - 53,8)	90,0 (73,5 - 97,9)	50,0 (11,8 - 88,2)	73,0 (55,9 - 86,2)
≤ 14 (-1,62)	38,5 (13,9 - 68,4)	90,0 (73,5 - 97,9)	62,5 (24,5 - 91,5)	77,1 (59,9 - 89,6)
≤ 15 (-1,53)	46,2 (19,2 - 74,9)	90,0 (73,5 - 97,9)	66,7 (29,9 - 92,5)	79,4 (62,1 - 91,3)
≤ 16 (-1,43)	46,2 (19,2 - 74,9)	86,7 (69,3 - 96,2)	60,0 (26,2 - 87,8)	78,8 (61,1 - 91,0)
≤ 17 (-1,33)	46,2 (19,2 - 74,9)	83,3 (65,3 - 94,4)	54,5 (23,4 - 83,3)	78,1 (60,0 - 90,7)
≤ 19 (-1,13)	46,2 (19,2 - 74,9)	80,0 (61,4 - 92,3)	50,0 (21,1 - 78,9)	77,4 (58,9 - 90,4)
≤ 20 (-1,04)	61,5 (31,6 - 86,1)	73,3 (54,1 - 87,7)	50,0 (24,7 - 75,3)	81,5 (61,9 - 93,7)
≤ 21 (-0,94) †‡	69,2 (38,6 - 90,9)	73,3 (54,1 - 87,7)	52,9 (27,8 - 77,0)	84,6 (65,1 - 95,6)
≤ 23 (-0,74)	69,2 (38,6 - 90,9)	66,7 (47,2 - 82,7)	47,4 (24,4 - 71,1)	83,3 (62,6 - 95,3)
≤ 24 (-0,64)	69,2 (38,6 - 90,9)	63,3 (43,9 - 80,1)	45,0 (23,1 - 68,5)	82,6 (61,2 - 95,0)
≤ 25 (-0,55)	76,9 (46,2 - 95,0)	53,3 (34,3 - 71,7)	41,7 (22,1 - 63,4)	84,2 (60,4 - 96,6)
≤ 27 (-0,35)	84,6 (54,6 - 98,1)	46,7 (28,3 - 65,7)	40,7 (22,4 - 61,2)	87,5 (61,7 - 98,4)
≤ 30 (-0,06)	84,6 (54,6 - 98,1)	40,0 (22,7 - 59,4)	37,9 (20,7 - 57,7)	85,7 (57,2 - 98,2)
≤ 32 (0,14)	92,3 (64,0 - 99,8)	36,7 (19,9 - 56,1)	38,7 (21,8 - 57,8)	91,7 (61,5 - 99,8)
≤ 33 (0,24)	92,3 (64,0 - 99,8)	33,3 (17,3 - 52,8)	37,5 (21,1 - 56,3)	90,9 (58,7 - 99,8)
≤ 37 (0,63)	92,3 (64,0 - 99,8)	23,3 (9,9 - 42,3)	34,3 (19,1 - 52,2)	87,5 (47,3 - 99,7)
≤ 38 (0,73)	92,3 (64,0 - 99,8)	13,3 (3,8 - 30,7)	31,6 (17,5 - 48,7)	80,0 (22,8 - 99,8)
≤ 40 (0,92)	92,3 (64,0 - 99,8)	10,0 (2,1 - 26,5)	30,8 (17,0 - 47,6)	75,0 (13,2 - 99,8)
≤ 41 (1,02)	100 (75,3 - 100)	10,0 (2,1 - 26,5)	32,5 (18,6 - 49,1)	100 (29,2 - 100)
≤ 45 (1,41)	100 (75,3 - 100)	6,7 (0,8 - 22,1)	31,7 (18,1 - 48,1)	100 (15,8 - 100)
≤ 47 (1,61)	100 (75,3 - 100)	3,3 (0,1 - 17,2)	31,0 (17,6 - 47,1)	100 (2,5 - 100)
≤ 53 (2,20)	100 (75,3 - 100)	0,0 (0,0 - 11,6)	30,2 (17,2 - 46,1)	-

† ponto mais próximo da coordenada (0, 1); ‡ ponto com o maior índice de Youden. VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; RAVLT = Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey; WMS-III = 3ª edição da Escala de Memória de Wechsler; WAIS-III = 3ª edição da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos.

APÊNDICE B – Produção científica no período de doutoramento**Artigos publicados ou aceitos para publicação**

SCHWARZBOLD, M. L.; DIAZ, A. P.; NUNES, J. C.; SOUSA, D. S.; HOHL, A.; GUARNIERI, R.; LINHARES, M. N.; WALZ, R. Validity and screening properties of three depression rating scales in a prospective sample of patients with severe traumatic brain injury. *Rev Bras Psiquiatr*, 2014. Aceito para publicação.

DIAZ, A. P.; SCHWARZBOLD, M. L.; DE OLIVEIRA THAIS, CAVALLAZZI, G. G.; SCHMOELLER, R.; NUNES, J. C.; HOHL, A.; GUARNIERI, R.; LINHARES, M. N.; WALZ, R. Personality changes and return-to-work after severe traumatic brain injury: a prospective study. *Rev Bras Psiquiatr*, 2014. Aceito para publicação.

DIAZ, A. P.; SCHWARZBOLD, GUARNIERI, R.; DE OLIVEIRA THAIS, M. E.; HOHL, A.; LINHARES, M. N.; PREDIGER, R. D.; WALZ, R. Post-traumatic amnesia and personality changes after severe traumatic brain injury: preliminary findings. *CNS Neurosci Ther*, 2014. *Epub ahead of print*.

DE OLIVEIRA THAIS, M. E.; CAVALLAZZI, G.; FORMOLO, D. A.; DE CASTRO, L. D.; SCHMOELLER, R.; GUARNIERI, R.; SCHWARZBOLD, M. L.; DIAZ, A. P.; HOHL, A.; PREDIGER, R. D.; MADER, M. J.; LINHARES, M. N.; STANILOIU, A.; MARKOWITSCH, H. J.; WALZ, R. Limited predictive power of hospitalization variables for long-term cognitive prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury. *J Neuropsychol*, 2012. *Epub ahead of print*.

SOARES, F. M.; SOUZA, N. M.; SCHWARZBOLD, M. L.; DIAZ, A. P.; NUNES, J. C.; HOHL, A.; DA SILVA, P. N.; VIEIRA, J.; SOUZA, R. L.; BERTOTTI, M. M.; PREDIGER, R. D.; LINHARES, M. N.; BAFICA, A.; WALZ, R. Interleukin-10 is an independent biomarker of severe traumatic brain injury prognosis. *Neuroimmunomodulation*, v. 19, n. 6, p. 377-85, 2012.

THAIS, M. E.; CAVALLAZZI, G.; SCHWARZBOLD, M. L.; DIAZ, A. P.; RITTER, C.; PETRONILHO, F.; HOHL, A.; PREDIGER, R. D.; LINHARES, M. N.; PIZZOL, F. D.; WALZ, R. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and long-term cognitive performance after severe head injury. *CNS Neurosci Ther*, v. 18, n. 7, p. 606-8, 2012.

DIAZ, A. P.; SCHWARZBOLD, M. L.; THAIS, M. E.; BERTOTTI, M. M.; SCHMOELLER, R.; NUNES, J. C.; PREDIGER, R.; LINHARES, M. N.; GUARNIERI, R.; WALZ, R. Psychiatric disorders and health-

related quality of life after severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Neurotrauma*, v. 29, n. 6, p. 1029-37, 2012.

PREDIGER, R. D.; MATHEUS, F. C.; SCHWARZBOLD, M. L.; LIMA, M. M.; VITAL, M. A. Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies. *Neuropharmacology*, v. 62, n. 1, p. 115-24, 2012.

GULLO, J. S.; BERTOTTI, M. M.; SILVA, C. C.; SCHWARZBOLD, M.; DIAZ, A. P.; SOARES, F. M.; FREITAS, F. C.; NUNES, J.; PINHEIRO, J. T.; MORATO, E. F.; PREDIGER, R. D.; LINHARES, M. N.; WALZ, R. Hospital mortality of patients with severe traumatic brain injury is associated with serum PTX3 levels. *Neurocrit Care*, v. 14, n. 2, p. 194-9, 2011.

Manuscritos submetidos

SCHWARZBOLD, M. L.; DIAZ, A. P.; DE OLIVEIRA THAIS, M. E.; OSORIO, C. M.; PREDIGER, R. D.; DAL PIZZOL, F.; WALZ, R. Diagnostic value of neuropsychological tests in a prospective sample of patients with personality changes due to severe traumatic brain injury. Submetido para *J Head Trauma Rehabil*.

HOHL, A.; RONSONI, M. F.; DEBONA, R.; SCHWARZBOLD, M. L.; DIAZ, A. P.; DE OLIVEIRA THAIS, M. E.; LINHARES, M. N.; LATINI, A.; PREDIGER, R. D.; DAL PIZZOL, F.; WALZ, R. Role of hormonal levels on hospital mortality for male patients with severe traumatic brain injury. Submetido para *Brain Inj*.

DE SOUZA, R. L.; DE OLIVEIRA THAIS, M. E.; CAVALLAZZI, G. G.; NAU, A. L.; RODRIGUES, G. M.; SCHWARZBOLD, M. L.; DIAZ, A. P.; HOHL, A.; LINHARES, M. N.; PREDIGER, R. D.; WALZ, R. Side of pupillary mydriasis in transtentorial herniation predicts the long-term prognosis in severe brain injured patients. Submetido para *Acta Anaesthesiol Scand*.

Capítulo de livro

SCHWARZBOLD, M. L.; DIAZ, A. P. Psychiatric disorders in Parkinson's disease. In: Aderbal S. Aguiar Jr.; Rui D. S. Prediger. (Org). *Frontiers in Parkinson's Disease Research*. Hauppauge: Nova Publishers, 2012, p. 147-68.

ANEXO

ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
Parecer Consubstanciado Projeto nº 163/2005

I – Identificação-

Data de entrada no CEP: 09/05/2005

Título do Projeto: Neurotrauma: bases fisiopatológicas, diagnóstico, fatores prognósticos e tratamento.

Pesquisador Responsável: Roger Walz

Pesquisador Principal: Evandro Tostes Martins

Propósito: Não referido.

Instituição onde se realizará: Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis –SC.

- II- Objetivos:
1. Determinar os fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar no TCE grave.
 2. Determinar os fatores de risco para a morbi-mortalidade a longo prazo de pacientes com TCE grave.
 3. Investigar a existência ou não de modificação nos níveis séricos de peroxidação de lipídeos e proteínas em pacientes com TCE grave.
 4. Investigar se existem modificações nos níveis e atividade das enzimas superóxido dismutase e catalase em pacientes com TCE grave.
 5. Determinar a existência ou não de associação entre as modificações nos níveis séricos de peroxidação de lipídeos e proteínas e nos níveis e atividade das enzimas superóxido dismutase e catalase e a morbi-mortalidade de pacientes com TCE grave.
 6. Criar um modelo de regressão logística múltipla que permita estimar o risco de morbidade e mortalidade de pacientes com TCE grave, baseando-se em informações clínicas, demográficas, radiológicas, neurocirúrgicas e bioquímicas.

III- Sumário do Projeto: Neste projeto será analisada a mortalidade intra-hospitalar e após a alta de 700 pacientes consecutivos atendidos com TCE grave (Glasgow após a ressuscitação igual ou inferior a 8) atendidos no período de 1993 e 2004 no Hospital Governador Celso Ramos. Trata-se de um estudo prospectivo. O maior número possível de pacientes que receberam alta hospitalar serão conectados/localizados através de telefone ou telegrama por bolsistas de iniciação científica adequadamente treinados pelo coordenador do projeto e pelo pesquisador responsável. Estes bolsistas irão coletar informações relacionadas à sobrevivência dos pacientes, bem como aplicarem escala de incapacidade de Kamofsky (Schiff e Wen, 2004), além de um questionário semiestruturado para detecção de eventos epiléticos. Todas as variáveis clínicas e demográficas já coletadas prospectivamente serão associadas às obtidas das entrevistas estruturadas e transferidas ao programa SPSS 10.0 (Chicago USA). Serão estudadas as seguintes variáveis: idade, sexo, ano de atendimento, causa do TCE, escala de coma de Glasgow na admissão, classificação tomográfica de Marshall, presença ou não de hemorragia subaracnóideia, traumas associados (face, coluna cervical, coluna tóraco-lombar, tórax, abdome, membros e outros), pneumotórax ou hemotórax associado presença de instabilidade hemodinâmica ou distúrbios hidroeletrólitos na internação, glicemia de admissão na UTI, exame das pupilas (isocóricas, anisocóricas, midriáticas e mióticas), mortalidade intrahospitalar e após a alta, incapacidade e qualidade de vida após a alta, presença de convulsões na internação e após a alta afastamento do trabalho após a internação. A análise estatística mortalidade intra-hospitalar será realizada inicialmente através de uma análise univariada na qual a variável dependente será a mortalidade intra-hospitalar e as variáveis independentes (categóricas, discretas e contínuas) serão as apresentadas no questionário. Também serão estudados os fatores de risco para o surgimento de epilepsia secundária ao trauma, a análise será semelhante, sendo, no entanto a variável dependente a presença ou não de epilepsia ao invés da mortalidade. Para os estudos de neuroquímica e estresse oxidativo, serão coletadas amostras de sangue nas primeiras 6 -12 horas e 5 dias (nos casos de pacientes internados) após a chegada de pacientes com TCE leve, moderado e severo, grave. Como grupo controle serão coletadas amostras de pessoas hígidas pareadas para sexo e idade.

IV- Comentários: Trata-se de um projeto bem escrito, bem delineado e plenamente justificada a relevância científica e social. Os autores têm a competência plenamente demonstrada pelos currículos e a documentação está de acordo com o que é requerido.

V- Parecer: Pelo exposto, somos de parecer que este Comitê aprove o presente projeto, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Aprovado (x)
Aprovado "ad referendum" ()
Aprovado e encaminhado ao CONEP ()
Com pendências ()
Reprovado ()

VI- Data da Reunião: 30 de maio de 2005.