



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**FATORES ASSOCIADOS AO NÃO RETORNO AO TRABALHO  
APÓS TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE.**

Alexandre Paim Díaz

Tese de doutorado apresentada à  
Coordenação do Programa de Pós-  
graduação em Ciências Médicas –  
PPGCM, do Centro de Ciências da  
Saúde - CCS, da Universidade Federal  
de Santa Catarina – UFSC.

Orientador: Prof. Dr. Roger Walz  
Co-orientador: Dr. Ricardo Guarnieri

Florianópolis  
2013

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

Díaz, Alexandre Paim  
FATORES ASSOCIADOS AO NÃO RETORNO AO TRABALHO APÓS  
TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE. / Alexandre Paim Díaz  
; orientador, Roger Walz ; co-orientador, Ricardo  
Guarnieri. - Florianópolis, SC, 2013.  
112 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas.

Inclui referências

1. Ciências Médicas. 2. traumatismo crânio-encefálico.  
3. alterações de personalidade. 4. amnésia pós traumática.  
5. retorno ao trabalho. I. Walz, Roger. II. Guarnieri,  
Ricardo. III. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. IV. Título.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho ao meu filho Gabriel.



## **AGRADECIMENTOS**

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

À minha mãe Clara e meu pai Abelardo pelo exemplo de responsabilidade e dedicação aos estudos. Ao meu filho Gabriel, minha maior fonte de motivação. À Ana Paula Costa, pela dedicação, companheirismo e paciência.

Agradeço ao Professor Roger Walz, pelo estímulo, apoio, generosidade em compartilhar seu conhecimento e incentivo incondicional. Sua motivação e comprometimento com a ciência são fonte de inspiração. É um orgulho e um privilégio ser seu aluno.

Ao Marcelo Libório Schwarzbold, parceiro no estudo da psiquiatria do TCE e sem o qual não conseguiríamos os resultados que estamos aos poucos alcançando. Ao Dr. Ricardo Guarnieri, pela fundamental co-orientação e disponibilidade em ajudar. Aos meus colegas do NUPNEC, Jackson Gullo, Maria Emília Thais, Alexandre Hohl, Gisele Cavallazi, Roseli Schmoeller, Melina More. Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFSC, que contribuíram com suas sugestões, críticas e orientações ao longo desses últimos cinco anos.

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina, especialmente ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas e Hospital Universitário, ao Hospital Governador Celso Ramos e Instituto de Psiquiatria de Santa Catarina, instituições que possibilitaram a realização desse trabalho. Agradeço o apoio e compreensão dos colegas e amigos Armanda Rufino, Norma Garcia Lopes, Maurília Costa da Silva e Carmen Alice Zettermann.



*"...é que tem mais chão nos meus olhos do que o cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos, do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça."*

*Cora Coralina*





## RESUMO

**Justificativa:** No Brasil, a incidência anual de traumatismo crânio-encefálico (TCE) é de aproximadamente 341 casos por 100.000 habitantes. A faixa etária mais afetada é aquela que se encontra na “idade produtiva” e varia entre 25 a 45 anos de idade em média. Aproximadamente 50% dos sobreviventes de TCE grave apresentam sequelas de longo prazo, que comprometem sua funcionalidade e reintegração social. Devido à sua importância, tanto do ponto de vista do paciente e de sua família, quanto em relação ao custo social, o retorno ao trabalho tem sido um dos principais desfechos a ser avaliado em sobreviventes de TCE grave.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo é identificar preditores de retorno ao trabalho em pacientes vítimas de TCE grave.

**Desenho do estudo:** Estudo prospectivo, observacional. Foram avaliadas 43 vítimas de TCE grave cerca de 18 meses após o trauma. A coleta de dados incluiu variáveis demográficas, clínicas, radiológicas e laboratoriais da hospitalização.

**Métodos:** Transtornos psiquiátricos foram avaliados pela Entrevista Diagnóstica Estruturada para o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4ª edição, e os sintomas psiquiátricos por meio da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS). A qualidade de vida foi mensurada pelo Questionário Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida SF-36 (Brasil SF-36).

**Resultados:** Acidentes de trânsito foram as principais causas de TCE (62,7%). Indivíduos do sexo masculino constituíam 83,7% da amostra e a idade média foi de 31 anos de idade. Dentre as variáveis sócio-demográficas, psiquiátricas e de hospitalização analisadas, apenas o diagnóstico de alterações de personalidade esteve associado significativa e independentemente ao não retorno ao trabalho com um OR de 10,92 ( $p = 0,02$ ; IC 95%: 1,41 – 84,28). Tempo de amnésia pós traumática (PTA) esteve associado significativa e independentemente ao diagnóstico de alterações de personalidade 18 meses após o TCE grave com um OR de 9,26 ( $p = 0,001$ ; IC 95%: 1,56 – 54,92).

**Conclusões e implicações:** Nesse estudo, diagnóstico de alterações de personalidade pós TCE grave esteve associado significativa e independentemente ao não retorno ao trabalho cerca de 18 meses após o trauma. Tempo de amnésia pós traumática pode ser um dado clínico útil para identificar indivíduos sob risco de desenvolverem alterações de personalidade pós TCE grave. Estudos mostram que tais alterações podem estar associadas a prejuízo cognitivo. Prejuízo cognitivo e

alterações de personalidade poderiam ser na verdade “duas faces da mesma moeda”. Assim, pacientes vítimas de TCE grave que apresentem tempo de amnésia pós traumática prolongado poderiam ser beneficiados com a intervenção precoce de procedimentos associados à recuperação e prevenção de prejuízos cognitivos, permitindo que o paciente tenha maiores condições de retornar à sua vida produtiva e reintegração social.

**Palavras chave:** traumatismo crânio-encefálico, alterações de personalidade, amnésia pós traumática, retorno ao trabalho.

## ABSTRACT

**Justification:** In Brazil, the annual incidence of traumatic brain injury (TBI) is approximately 341 cases per 100,000 inhabitants. The most affected age group is the "productive age", which ranges from around 25 to 45 years old. Approximately 50% of severe TBI survivors have long-term sequelae that impair their functionality and social reintegration. Given its importance from the point of view of both the patient and their family, when compared to the social cost, return to work has been one of the main outcomes assessed for survivors of severe TBI.

**Objectives:** The objective of this study was to identify predictors of return to work in patients suffering from severe TBI.

**Study design:** Prospective observational study, in which 43 victims of severe TBI were evaluated approximately 18 months after the trauma. Data on demographic, clinical, radiological and laboratory factors related to hospitalization were collected.

**Methods:** Psychiatric disorders were assessed by the Structured Diagnostic Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, and psychiatric symptoms were determined by means of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Quality of life was measured by SF-36 Generic Assessment Questionnaire of Quality of Life (SF-36 Brazil).

**Results:** Traffic accidents (automobile and motorcycle) were the main causes of TBI (62.7%). The sample was comprised primarily for male gender (83.7%) and the mean age of the victims was 31 years old. Among all the socio demographics, psychiatric and hospitalization variables, only the diagnosis of personality disorders was associated significantly and independently with not return to work with an OR of 10.92 ( $p = 0.02$ , 95% CI: 1.41 to 84.28). Time of post traumatic amnesia (PTA) was significantly and independently associated with the diagnosis of personality disorders 18 months after severe TBI with an OR of 9.26 ( $p = 0.001$ , 95% CI: 1.56 to 54.92).

**Conclusions and implications:** In this study, diagnosis of personality changes was significantly and independently associated with not return to work about 18 months after the trauma. Duration of PTA could be useful for identifying patients under risk of developing personality changes after severe TBI. Studies show that cognitive impairment after TBI is associated with both personality changes as well as return to work. Cognitive impairment and personality changes could actually be "two sides of the same coin." Thus, victims of severe TBI with longer duration of PTA could benefit from early intervention procedures

associated with the recovery and prevention of cognitive impairments, allowing the patient to have a better position to return to their productive life and social reintegration.

**Keywords:** traumatic brain injury, personality disorders, post traumatic amnesia, return to work.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala de Coma de Glasgow .....	27
Tabela 2 - Retorno ao trabalho de pacientes vítimas de TCE grave de acordo com variáveis sócio-demográficas, psiquiátricas, clínicas e saúde física 18 meses após o trauma. ....	44
Tabela 3 - Diagnóstico de Alterações de personalidade em pacientes vítimas de TCE grave de acordo com variáveis sócio-demográficas, psiquiátricas, clínicas e laboratoriais 18 meses após o trauma.....	48



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Lesões primárias e secundárias associadas ao traumatismo crânio-encefálico .....	24
Figura 2 - Incidência de traumatismo crânio-encefálico /100.000 pessoas / ano na Nova Zelândia por causa e faixa etária.....	26
Figura 3 - Transtornos psiquiátricos pós traumatismo crânio-encefálico.....	31
Figura 4 - Curso da amostra para avaliação psiquiátrica e de qualidade de vida dos pacientes admitidos consecutivamente na UTI do HGCR devido a TCE grave (exceto por arma de fogo), 18 meses em média após o trauma.....	38





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>APA</b>	<i>AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION</i>
<b>CDC</b>	<i>CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION</i>
<b>CT</b>	COMPUTED TOMOGRAPHY
<b>DP</b>	DESVIO PADRÃO
<b>DSM-IV-TR</b>	MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS, 4ª EDIÇÃO REVISADA.
<b>DSM-5</b>	MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS, 5ª EDIÇÃO.
<b>ECG</b>	ESCALA DE COMA DE GLASGOW
<b>HADS</b>	<i>HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE</i>
<b>HGCR</b>	HOSPITAL GOVERNADOR CELSO RAMOS
<b>HSA</b>	HEMORRAGIA SUB ARACNÓIDEA
<b>IC</b>	INTERVALO DE CONFIANÇA
<b>SCID-I</b>	<i>STRUCTURED CLINICAL INTERVIEW FOR DSM-IV</i>
<b>SF-36</b>	<i>SHORT-FORM HEALTH SURVEY</i>
<b>MEA</b>	MEMÓRIA EPISÓDICA AUTOBIOGRÁFICA
<b>NRS</b>	THE NEUROBEHAVIORAL RATING SCALE
<b>NUPNEC</b>	NÚCLEO DE PESQUISA EM NEUROLOGIA EXPERIMENTAL E CLÍNICA
<b>OR</b>	<i>ODDS RATIO</i>
<b>PAS</b>	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
<b>PAD</b>	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA
<b>PTA</b>	<i>POST TRAUMATIC AMNESIA</i>
<b>RLAS</b>	<i>THE RANCHO DE LOS AMIGOS LEVELS OF COGNITIVE FUNCTIONING SCALE</i>
<b>TC</b>	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
<b>TCE</b>	TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO
<b>UFSC</b>	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
<b>UTI</b>	UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
<b>YLDs</b>	<i>YEARS LIVED WITH DISABILITY</i>



## SUMÁRIO

<b>I REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>23</b>
1.1 INTRODUÇÃO .....	23
<b>1.1.1 Definição de traumatismo crânio-encefálico (TCE) .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1.2 Classificação do TCE .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1.3 Epidemiologia do TCE.....</b>	<b>24</b>
<b>1.1.4 Avaliação da gravidade do TCE .....</b>	<b>27</b>
1.1.4.1 Escala de Coma de Glasgow (ECG).....	27
1.1.4.2 Tempo de amnésia pós traumática .....	28
<b>1.1.5 Reabilitação social após TCE: retorno ao trabalho .....</b>	<b>29</b>
<b>1.1.6 Transtornos psiquiátricos e retorno ao trabalho.....</b>	<b>30</b>
1.2 JUSTIFICATIVA.....	32
1.3 HIPÓTESES.....	33
<b>1.3.1 A alteração de personalidade é o principal fator associado ao não retorno ao trabalho após TCE grave.....</b>	<b>33</b>
<b>1.3.2 O tempo de amnésia pós traumática (PTA) é o principal fator preditor de alteração de personalidade pós TCE grave.....</b>	<b>33</b>
<b>II OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	35
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	35
<b>III MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	37
3.2 PARTICIPANTES .....	37
3.3 ASPECTOS ÉTICOS .....	38
3.4 MEDIDAS.....	38
<b>3.4.1 Gravidade do trauma.....</b>	<b>38</b>
<b>3.4.2 Avaliação de fase aguda .....</b>	<b>39</b>
<b>3.4.3 Avaliação de fase tardia.....</b>	<b>39</b>
3.4.3.1 Avaliação psiquiátrica .....	39
3.4.3.2 Avaliação da Qualidade de vida.....	40
3.4.3.3 Avaliação da escolaridade e trabalho .....	41
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
<b>IV RESULTADOS .....</b>	<b>43</b>
4.1 HIPÓTES 3.1: Fatores associados ao retorno ao trabalho (Apêndice 8.1) .....	43
4.2 HIPÓTESE 3.2: Fatores associados a alterações de personalidade pós TCE grave (Apêndice 8.2).....	47

<b>V DISCUSSÃO</b> .....	<b>53</b>
<b>VI CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES</b> .....	<b>63</b>
<b>VII REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>67</b>
<b>VIII APÊNDICES</b> .....	<b>77</b>
8.1. ARTIGO ACEITO .....	77
8.2. ARTIGO SUBMETIDO .....	96
<b>IX ANEXOS</b> .....	<b>107</b>
9.1 ANEXO 1 - PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O PERÍODO DO DOUTORAMENTO .....	107
9.2 ANEXO 2 - Permissão para uso da figura 1 (Xionget al., 2013. NatureRevNeuroscience – Box 1 Simplified pathophysiology of TBI) .....	109
9.3 ANEXO 3 - Permissão para uso da figura 2 (Feiginet al., 2013. Lancet Neurol – <i>Figure 2</i> : Age-specific incidence of traumatic brain injury by cause of injury) .....	110
9.4 ANEXO 4- Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – UFSC - <b>Parecer Consubstanciado Projeto nº 163/2005.</b> .....	111

## I REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 INTRODUÇÃO

#### 1.1.1 Definição de traumatismo crânio-encefálico (TCE)

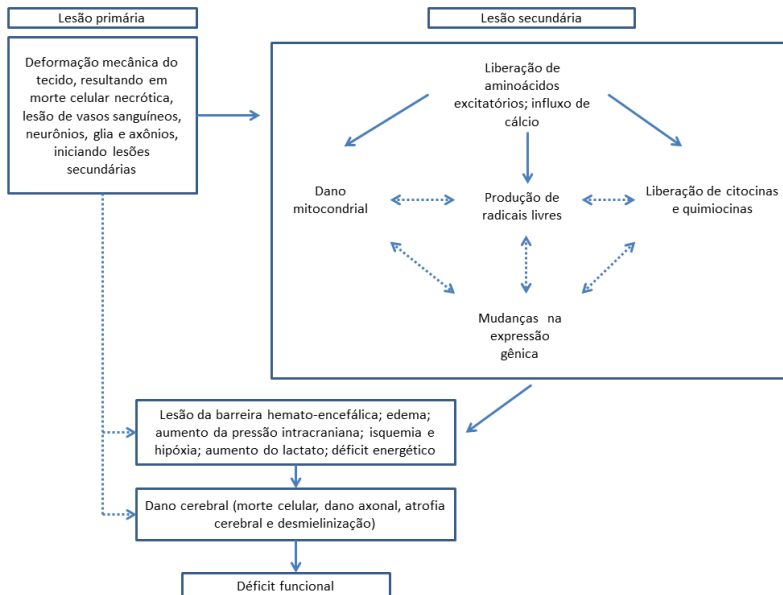
As diretrizes para a definição de lesões do sistema nervoso central do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), órgão que faz a monitorização epidemiológica dos traumatismos cranianos nos Estados Unidos, define o TCE como “lesão do tecido encefálico causado por forças mecânicas externas, evidenciado por: perda de consciência devido ao trauma craniano, amnésia, outras anormalidades neurológicas ou neuropsicológicas, fratura de crânio e lesões intracranianas diagnosticadas ou morte” (Center for Disease Control and Prevention (CDC) 2013). O TCE pode também ser entendido como um prejuízo da função ou estrutura cerebral resultante da aplicação de forças biomecânicas ao crânio, à rápida aceleração e desaceleração ou forças associadas a explosões (Bigler and Maxwell 2013), ou simplesmente como uma alteração na função cerebral, ou outra evidência de dano cerebral, devido a uma causa externa (Menon, Schwab et al. 2010).

#### 1.1.2 Classificação do TCE

O TCE pode ser classificado em penetrante ou fechado, sendo o último o mais prevalente. O TCE penetrante, em geral, é mais grave e associado a maiores complicações (Peek-Asa, McArthur et al. 2001). Nos traumas fechados, o cérebro é sujeito a forças mecânicas que o empurram contra os ossos do crânio (mecanismo de golpe e contragolpe). Outro mecanismo que causa lesão é o estiramento dos neurônios decorrente do movimento do cérebro (lesão axonal difusa), podendo causar prejuízo na funcionalidade neuronal. Essas lesões, decorrentes da ação direta do trauma, são também chamadas de lesões 16 primárias. Respostas fisiológicas a esse dano primário, tais como edema cerebral, aumento da pressão intracraniana, isquemia cerebral, hipotensão e infecção, que também podem causar lesão neuronal, são chamadas de lesões secundárias (Nolan 2005). A lesão secundária é, portanto, um conjunto heterogêneo e interligado de eventos patológicos que se desenvolvem em resposta à lesão primária. A lesão secundária se inicia imediatamente após o trauma e alguns de seus mecanismos podem durar meses ou anos (Iwata, Chen et al. 2002; Gentleman, Leclercq et al. 2004; Nagamoto-Combs, McNeal et al. 2007). Os mecanismos mais

estudados na lesão secundária são: disfunção do fluxo sanguíneo e isquemia cerebral, excitotoxicidade, estresse oxidativo e inflamação.

Figura 1 - Lesões primárias e secundárias associadas ao traumatismo crânio-encefálico



Fonte: Adaptado de Ye Xiong, 2013, pag. 129 (Xiong, Mahmood et al. 2013)

Considera-se que a gravidade do TCE seja amplamente determinada pelas lesões primária e secundária. A grande variedade de mecanismos e tipos de danos cerebrais, associada a outras condições frequentemente concomitantes como trauma não-cerebral, infecção, tromboembolismo, choque, entre outras, tornam o TCE uma entidade clínica altamente heterogênea tanto na fase aguda quanto na fase crônica (Xiong, Mahmood et al. 2013).

### 1.1.3 Epidemiologia do TCE

De acordo com dados do CDC americano, anualmente, cerca de 1,4 milhão de norte-americanos sofrem traumatismo craniano (Langlois and Sattin 2005), 235.000 são hospitalizados e 50.000 morrem em consequência do TCE (Corrigan, Selassie et al. 2010). Ainda, cerca de

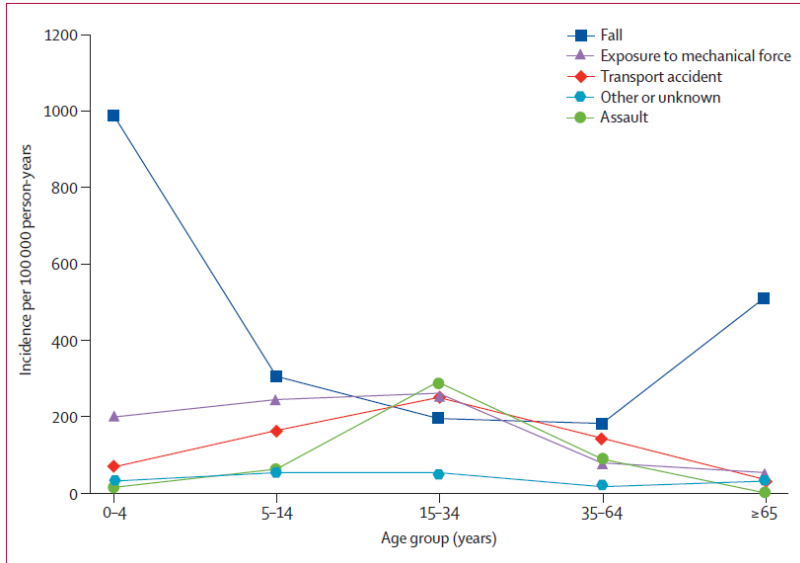
80.000 a 90.000 das vítimas apresentam algum grau de incapacidade um ano após o trauma (Langlois and Sattin 2005).

No Brasil existem poucos estudos epidemiológicos de TCE. Masini (Masini 1994) estimou uma incidência anual de 341 casos por 100.000 habitantes com uma taxa de internação de 0,5 por 1.000 habitantes para a cidade de Brasília, no ano de 1991, incluindo apenas os residentes dessa cidade. Koizumi e cols. (Koizumi, Lebrao et al. 2000) encontraram uma taxa de internação anual, devido ao TCE, de 0,36 por 1.000 habitantes para a cidade de São Paulo, incluindo apenas os indivíduos residentes naquela cidade. Em relação à gravidade avaliada pela ECG, em geral dois terços dos TCEs são de grau leve e o restante se divide entre moderado e grave, com prevalências semelhante (Langlois, Rutland-Brown et al. 2006).

Os dados relacionados à incidência de TCE na literatura geralmente se baseiam em três fontes principais: registros de admissão ou alta hospitalar, registros de unidades de 18 emergência e atestados de óbito. Assim, a incidência relatada na literatura pode ser considerada subestimada, uma vez que muitos pacientes com TCE leve não são atendidos em ambiente hospitalar (Bruns and Hauser 2003) ou mesmo não recebem nenhum tipo de atendimento em saúde, especialmente idosos e aqueles que sofrem TCE em casa (Setnik and Bazarian 2007). Em direção a essa hipótese, Feigin e cols., (2013), por meio de um estudo de incidência de TCE populacional na Nova Zelândia, incluíram indivíduos das áreas urbanas e rurais, admitidos ou não em hospital e encontraram uma incidência de 790 casos por 100.000 habitantes (95% TCE leve e 5% TCE moderado e grave), superior à encontrada em países europeus e Estados Unidos, que varia de 47 a 618 casos por 100.000 habitantes (Feigin, Theadom et al. 2013).

Os grupos mais afetados são crianças, adolescentes e adultos jovens do sexo masculino, com um segundo pico de incidência na população idosa. Em crianças e idosos a principal causa de TCE são as quedas. Em adultos jovens, a violência e acidentes de trânsito (Feigin, Theadom et al. 2013) (Figura 2).

Figura 2 - Incidência de traumatismo crânio-encefálico /100.000 pessoas / ano na Nova Zelândia por causa e faixa etária.



Fonte: Adaptado de Feigin e cols., 2013, pg. 59 (Feigin, Theadom et al. 2013).

Alguns estudos mostram uma mudança no perfil epidemiológico das vítimas, com um aumento da idade média dos indivíduos de cerca de 25 anos de idade nos anos 80 para 45 anos de idade nos últimos dez anos. Além disso, houve um aumento da prevalência de TCE em pessoas acima de 50 anos, com mais de 40% das vítimas nessa faixa etária. Esse “envelhecimento” dos pacientes que sofrem TCE pode ser explicado pela consolidação de campanhas de prevenção nesses países, que podem ter contribuído para uma diminuição dos acidentes de trânsito, nos quais a maioria compreende indivíduos jovens, e ao aumento da expectativa de vida dos idosos, contribuindo para um aumento no número absoluto de TCE nesse grupo (Roozenbeek, Maas et al. 2013).

O TCE grave está associado ao pior prognóstico em relação à mortalidade e morbidade. Mesmo com intervenções em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), a mortalidade pode chegar a 30% (Marmarou, Lu et al. 2007; Martins, Linhares et al. 2009). Aproximadamente 50% dos sobreviventes de TCE grave apresentam sequelas de longo prazo que comprometem sua funcionalidade e reintegração social (Jiang, Gao et al. 2002; Marmarou, Lu et al. 2007). Dentre elas, os transtornos



psiquiátricos figuram como um dos mais prevalentes e associados negativamente à reabilitação social dos pacientes (Schwarzbold, Diaz et al. 2008; Benedictus, Spikman et al. 2010; Diaz, Schwarzbold et al. 2011).

### 1.1.4 Avaliação da gravidade do TCE

#### 1.1.4.1 Escala de Coma de Glasgow (ECG)

A maioria dos estudos clínicos com TCE classifica e inclui pacientes de acordo com critérios de gravidade do dano neurológico (Narayan, Michel et al. 2002). A escala de avaliação de dano neurológico mais usada em adultos é a Escala de Coma de Glasgow (ECG), a qual avalia o nível de consciência após o TCE (Teasdale and Jennett 1974). Essa escala é baseada na abertura ocular, resposta motora e verbal do paciente. Pontuações na escala de 13 a 15 equivalem a TCE leve e pontuações de 9 a 12 e 3 a 8 correspondem, respectivamente, a TCE moderado e grave (Tabela 1).

Tabela 1 - Escala de Coma de Glasgow

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

Fonte: Teasdale e Jennett, 1974 (1974) (Teasdale and Jennett 1974)

Um dos vieses associados à estimativa da gravidade de acordo com a ECG diz respeito à influência da intoxicação pelo álcool ou outras substâncias psicoativas no momento da avaliação do paciente e também quando as vítimas são crianças ou adultos com doenças preexistentes que dificultem a correta aplicação da ECG (por exemplo, pessoas com deficiência intelectual) (Maas, Harrison-Felix et al. 2011). Apesar da ECG ser um instrumento válido para prever mortalidade (Martins, Linhares et al. 2009), parece que a associação de estimativas que avaliem amnésia melhora a predição no que diz respeito não só à

gravidade do trauma, mas também à funcionalidade dos pacientes em longo prazo (Brown, Malec et al. 2010).

#### 1.1.4.2 Tempo de amnésia pós traumática

A associação entre gravidade do TCE e “tempo de inconsciência” total ou parcial foi sugerida por Sir Charles Putnam Symonds em 1928 (Symonds 1928). Porém, os critérios sobre o que seria considerado como o total “retorno da consciência” seriam mais bem detalhados por Russel em 1932 (Russel 1932). De acordo com este autor, o paciente não seria considerado como tendo recuperado plenamente o nível de consciência a menos 22 que estivesse “completamente orientado e capaz de responder a questões inteligentemente”. Além disso, o paciente deveria ser capaz de descrever claramente qual foi sua última lembrança antes do acidente e qual sua primeira lembrança após o acidente. Essa memória subsequente sugeriria o momento em que houve a recuperação plena do nível de consciência do indivíduo, que poderia ser estimada mesmo que o paciente fosse avaliado um longo período após o acidente (Russel 1932).

Assim, a “duração da inconsciência” poderia ser medida pelo tempo de amnésia pós traumática (Symonds 1937). Para esses autores, a recuperação da consciência após um traumatismo seria gradual, de um estado de coma (“inconsciência total”), evoluindo para recuperação plena após estágios intermediários, chamados de “inconsciência parcial”, que incluiriam o torpor, obnubilação, desorientação e amnésia para eventos recentes (Symonds 1937), esta última posteriormente nominada “*post-traumatic amnesia*” (PTA).

PTA pode ser entendida então como um prejuízo na memória de eventos os quais só podemos evocar por meio de palavras, por isso “declarativa”, “explícita”. É episódica quando envolve eventos datados, ou seja, relacionados ao tempo (Purves, Augustine et al. 2012) e autobiográfica quando tais eventos são relacionados a experiências vividas pelo próprio indivíduo (Markowitsch and Staniloiu 2012). Esse prejuízo ocorreria em virtude de uma amnésia anterógrada, que é o comprometimento da capacidade em adquirir novas informações em longo prazo subsequentes a um incidente, diferente da amnésia retrógrada, que diz respeito ao comprometimento da capacidade em acessar informações de eventos que ocorreram antes do incidente (por exemplo, antes do TCE) (Markowitsch and Staniloiu 2010).

A estimativa da duração do PTA pós TCE estaria relacionada dessa forma à avaliação da memória episódica autobiográfica (MEA),

que é feita perguntando-se ao paciente qual a sua primeira lembrança após o acidente. Com o auxílio do examinador, o paciente identifica o momento a partir do qual a MEA permanece relativamente contínua (Arciniegas 2013). O período que compreende esse momento e o TCE seria correspondente à duração do PTA. A primeira classificação de gravidade de acordo com o tempo do PTA foi dividida de forma arbitrária em nula; leve: até uma hora; moderada: 1 a 24 horas; grave: 1 a 7 dias e muito grave: maior que 7 dias (Russell and Smith 1961).

### **1.1.5 Reabilitação social após TCE: retorno ao trabalho**

Após a fase intensiva de recuperação hospitalar e os primeiros meses seguintes à alta, período no qual o paciente vítima de TCE grave geralmente ainda requer cuidados médicos frequentes (Kraus, Schaffer et al. 2005), inicia-se um ciclo cujo foco principal é a reintegração do indivíduo ao seu papel social, sendo o retorno ao trabalho um dos principais objetivos (Johansson and Tham 2006).

No estudo de Johansson e Tham (2006), os autores avaliaram qualitativamente o significado do retorno ao trabalho em pacientes que sofreram acidente vascular cerebral ou traumatismo craniano. Dentre os principais fatores descritos pelos pacientes estavam incluídos o “sentido” que o trabalho proporciona para a vida diária, a influência do trabalho na vida social em geral e o significado do trabalho como uma medida e motivação para a reabilitação (Johansson and Tham 2006).

Em uma revisão, Saunders e Nedelec (2013) exploraram o significado do trabalho em indivíduos com incapacidade por doença, incluindo vítimas de traumatismo craniano. Retorno ao trabalho foi considerado uma forma de “escapar do tédio, um sentido de propósito e uma prova de superação e de estar retornando à vida normal”. Além disso, o trabalho proporcionaria a independência financeira, melhora da autoestima e satisfação pessoal (Saunders and Nedelec 2013).

Os custos relacionados às doenças do cérebro chegam a um trilhão de dólares anuais na Europa, mais que os gastos com câncer, doenças cardiovasculares e diabetes somados (Gustavsson, Svensson et al. 2011; Smith 2011). No estudo de Gustavsson e cols. (2011) sobre os custos anuais das doenças do cérebro na Europa, incluindo 30 países, os autores dividiram os custos em diretos e indiretos. Os custos diretos estavam relacionados ao diagnóstico, hospitalização, tratamento, consultas médicas, medicação e custos de saúde “não médicos”. Os custos indiretos foram calculados com base na perda da produtividade devido ao não retorno ao trabalho e aposentadoria precoce por invalidez

devido à condição médica. Nesse estudo os autores encontraram um gasto total anual na Europa, apenas com traumatismo craniano, equivalente a quase 100 bilhões de reais, sendo 60% somente devido aos custos indiretos. Ou seja, apenas os custos relacionados ao não retorno ao trabalho pós TCE são maiores que os custos totais (diretos e indiretos) de doenças como Epilepsia e Doença de Parkinson. Aproximadamente 50% do total dos custos em relação ao TCE são devidos ao TCE grave (Gustavsson, Svensson et al. 2011).

Assim, o retorno ao trabalho é um desfecho importante não somente devido aos custos públicos, pessoais e familiares associados à incapacidade laboral pós TCE, mas também porque a atividade laboral está associada à integração social, reforço da autoestima e à percepção da qualidade de vida (Groswasser, Melamed et al. 1999), tendo sido apontado por um grupo de trabalho multidisciplinar e multiprofissional de especialistas como um desfecho crucial a ser avaliado em vítimas de traumatismo craniano (Ardolino, Sleat et al. 2012).

Dentre os fatores associados ao não retorno ao trabalho após o TCE estão a idade, com vantagem para os mais jovens (Marquez de la Plata, Hart et al. 2008), maior duração da hospitalização (Keyser-Marcus, Bricout et al. 2002), maior gravidade do trauma, pior capacidade física (Cifu, Keyser-Marcus et al. 1997), pior desempenho cognitivo (Benedictus, Spikman et al. 2010), maior duração do PTA (van der Naalt, van Zomeren et al. 1999) e presença de transtornos psiquiátricos (McCrimmon and Oddy 2006). Na maioria das vezes, quando ocorre, o retorno ao trabalho se dá no primeiro ano pós trauma (Groswasser, Melamed et al. 1999).

### **1.1.6 Transtornos psiquiátricos e retorno ao trabalho**

Os transtornos psiquiátricos são muito frequentes, com uma prevalência de aproximadamente 45% para pelo menos um transtorno psiquiátrico ao longo da vida na população brasileira (Viana and Andrade 2012). Além da prevalência significativa, os transtornos mentais estão frequentemente associados à incapacidade (Demyttenaere, Bruffaerts et al. 2004). Dias perdidos de trabalho é uma das maneiras de se avaliar o impacto social das doenças e diz respeito aos dias em que o indivíduo esteve totalmente incapaz de trabalhar ou realizar suas atividades normais devido a problemas com sua saúde física ou mental. De acordo com um estudo da Organização Mundial de Saúde que incluiu 24 países e mais de 62.000 pessoas entrevistadas, os transtornos mentais são o grupo de doenças mais associados à incapacidade, mesmo

comparando com doenças cardiovasculares, respiratórias e neurológicas (Alonso, Petukhova et al. 2011). Em relação aos anos vividos com incapacidade (YLDs – do inglês “*years lived with disability*”), 22,7% da sobrecarga global esteve relacionada aos transtornos mentais e comportamentais no ano de 2010 (Becker and Kleinman 2013).

Da mesma forma, em pacientes vítimas de TCE, a prevalência de transtornos psiquiátricos é significativa (Bryant, O'Donnell et al. 2010). Em uma revisão de nosso grupo, os transtornos psiquiátricos mais prevalentes pós TCE foram Depressão Maior, Alterações de personalidade e Abuso ou dependência de álcool (Figura 3) (Schwarzbold, Diaz et al. 2008).

Figura 3 - Transtornos psiquiátricos pós traumatismo crânio-encefálico.

<p><b>Depressão</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Incidência 15,3-33%</li> <li>Prevalência 18,5-31%</li> <li>Anormalidades em tomografia computadorizada</li> <li>Menor volume hipocampal bilateral</li> <li>Redução de volume na substância cinzenta pré-frontal esquerda</li> <li>Lesões em gânglios da base à esquerda e córtex frontal dorsolateral</li> <li>Teste de supressão com dexametasona normal</li> <li>Funcionamento social empobrecido</li> <li>Menor escolaridade</li> <li>Condição econômica mais baixa</li> <li>Desemprego</li> <li>Insatisfação com o trabalho</li> <li>Falta de relacionamentos pessoais próximos</li> <li>Problemas com álcool antes do TCE</li> <li>Agressividade</li> <li>Ansiedade</li> </ul> <p><b>Abuso ou dependência de álcool</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalência antes do TCE 34,9-51%</li> <li>Mais frequente em homens</li> <li>Atrofia cerebral generalizada</li> <li>Alterações na testagem de potencial evocado relacionado a evento</li> <li>Redução do córtex pré-frontal</li> <li>Mais recaídas em indivíduos com lesão focal</li> <li>Funcionamento social e laboral empobrecido</li> <li>Menor escolaridade</li> <li>Abstinência inicial após TCE, retorno posterior ao padrão de uso prévio</li> <li>Depressão</li> <li>Suicídio</li> </ul>	<p><b>Alterações de personalidade</b></p> <p><i>Apatia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalência 34,5% após TCE severo</li> <li>Idade jovem</li> <li>Maior severidade do TCE</li> <li>Dano subcortical</li> </ul> <p><i>Labilidade afetiva</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalência 5-32,7%</li> <li>Dano em lobo frontal</li> <li>Agressividade</li> <li>Ansiedade</li> </ul> <p><i>Agressividade</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalência 16,4-33,7%</li> <li>Dano em lobo frontal</li> <li>Funcionamento social prévio ao TCE empobrecido</li> <li>Depressão</li> <li>Abuso de substâncias</li> </ul> <p><b>Psicose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Incidência 0,1-9,8%</li> <li>Prevalência 0,7%</li> <li>Mais frequente em homens</li> <li>Maioria dos casos com início em até 1 ano após TCE</li> <li>História de TCE prévio ou doenças neurológicas</li> <li>Danos em lobo frontal e temporal</li> <li>Anormalidades em EEG</li> <li>Crises epiléticas</li> <li>Predomínio de sintomas positivos</li> <li>Comprometimento cognitivo global</li> </ul>
--	--

Fonte: Adaptado de Schwarzbold e cols., 2008, pags 811 – 812 (Schwarzbold, Diaz et al. 2008).

Koponen e cols. (Koponen, Taiminen et al. 2002), em um estudo retrospectivo, avaliaram 60 pacientes – metade com trauma classificado como grave ou muito grave – cerca de 30 anos após o TCE. Os autores encontraram uma incidência de pelo menos um transtorno psiquiátrico de eixo I de 48.3%, sendo a incidência de Depressão Maior de 26.7%. A avaliação psiquiátrica foi realizada com base no “*Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry interview*” (Max, Levin et al. 2006).

Alteração de personalidade foi diagnosticada em 23.3% da amostra, com base nos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição (DSM-IV, do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) da *American Psychiatric Association* (APA) (American Psychiatric Association 2000). Estudos realizados utilizando amostras prospectivas evidenciaram taxas de prevalência de Depressão entre 9 a 36% (Jorge, Robinson et al. 2004; Bryant, O'Donnell et al. 2010) e de alterações de personalidade em mais de um terço dos sobreviventes de TCE (Pelegrin-Valero, Gomez-Hernandez et al. 2001; Rao, Spiro et al. 2008).

Em um estudo prospectivo do nosso grupo, com 33 pacientes vítimas de TCE grave avaliados com entrevista diagnóstica estruturada 18 meses após o trauma, Depressão Maior e Alterações de personalidade foram os transtornos psiquiátricos mais diagnosticados e tiveram prevalência equivalente, cerca de 30% cada (Diaz, Schwarzbald et al. 2011).

Assim como na população geral, alguns estudos têm encontrado associação negativa entre transtornos psiquiátricos e retorno ao trabalho em pacientes que sofreram TCE grave. Alterações de personalidade estiveram associadas a 2/3 dos casos de não retorno ao trabalho no estudo de Robert (1976) (Roberts 1976). Rao e cols. (2008) também encontraram associação entre alterações de personalidade e não retorno ao trabalho (Rao, Spiro et al. 2008). Sintomas depressivos, assim como prejuízo cognitivo, estiveram associados ao não retorno ao trabalho até um ano após o trauma em pacientes com TCE moderado ou grave no estudo de McCrimmon e Oddy (2006) (McCrimmon and Oddy 2006).

## 1.2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, a incidência anual de TCE é de aproximadamente 341 casos por 100.000 habitantes (Masini 1994). A faixa etária mais afetada é aquela que se encontra na “idade produtiva” e varia entre 25 a 45 anos de idade em média (Feigin, Theadom et al. 2013; Roozenbeek, Maas et al. 2013). Aproximadamente 50% dos sobreviventes de TCE grave apresentam sequelas de longo prazo, que comprometem sua funcionalidade e reintegração social (Jiang, Gao et al. 2002; Marmarou, Lu et al. 2007).

Devido à sua importância, tanto do ponto de vista do paciente e da família, quanto em relação ao custo social, o retorno ao trabalho tem sido um dos principais desfechos a ser avaliado em vítimas de TCE (Ardolino, Sleat et al. 2012). O trabalho é apontado como um indicador

de reabilitação e fonte de motivação para a recuperação, além de ter uma influência direta na retomada da vida social e melhora da autoestima dos pacientes (Johansson and Tham 2006; Saunders and Nedelec 2013). Os custos relacionados ao TCE são significativos, especialmente os custos indiretos, cujo indicador é o não retorno ao trabalho, responsáveis por 60% dos custos totais relacionados ao traumatismo craniano (Gustavsson, Svensson et al. 2011).

Assim, estudos que avaliem fatores preditivos de não retorno ao trabalho após TCE são necessários, especialmente na realidade brasileira, em que, até o momento, não identificamos nenhum estudo prospectivo que inclua variáveis psiquiátricas diagnosticadas por meio de entrevistas estruturadas em uma amostra de vítimas de traumatismo craniano grave.

### 1.3 HIPÓTESES

**1.3.1 A alteração de personalidade é o principal fator associado ao não retorno ao trabalho após TCE grave.**

**1.3.2 O tempo de amnésia pós traumática (PTA) é o principal fator preditor de alteração de personalidade pós TCE grave.**





## **II OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

O objetivo geral do estudo é identificar preditores do não retorno ao trabalho 18 meses após traumatismo crânio-encefálico grave.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar o perfil psiquiátrico da amostra em relação ao diagnóstico.
- Caracterizar o perfil psiquiátrico da amostra em relação à sintomatologia.
- Identificar preditores clínicos de possíveis transtornos psiquiátricos associados ao não retorno ao trabalho.



### III MÉTODOS

#### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo prospectivo, observacional, parte do projeto “Neurotrauma: bases fisiopatológicas, prognósticas e tratamento”, do Núcleo de Pesquisa em Neurologia Experimental e Clínica (NUPNEC) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os dados demográficos, clínicos, neurocirúrgicos, radiológicos e laboratoriais foram obtidos na sala de emergência e durante a admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, como parte do nosso protocolo de pesquisa (Martins, Linhares et al. 2009; Gullo, Bertotti et al. 2010).

Os critérios de inclusão foram: a) TCE grave definido pela ECG como pontuação menor ou igual a 8 ou evolução para essa pontuação nas primeiras 48 horas da admissão; b) idade maior ou igual a 16 anos na admissão; c) residente na região metropolitana de Florianópolis (cerca de 800.000 habitantes). Critério de exclusão: vítimas de acidente por armas de fogo. A inclusão apenas de pacientes com TCE grave tem como objetivo tornar a amostra mais homogênea, o que nos permitiria uma interpretação mais fidedigna dos resultados.

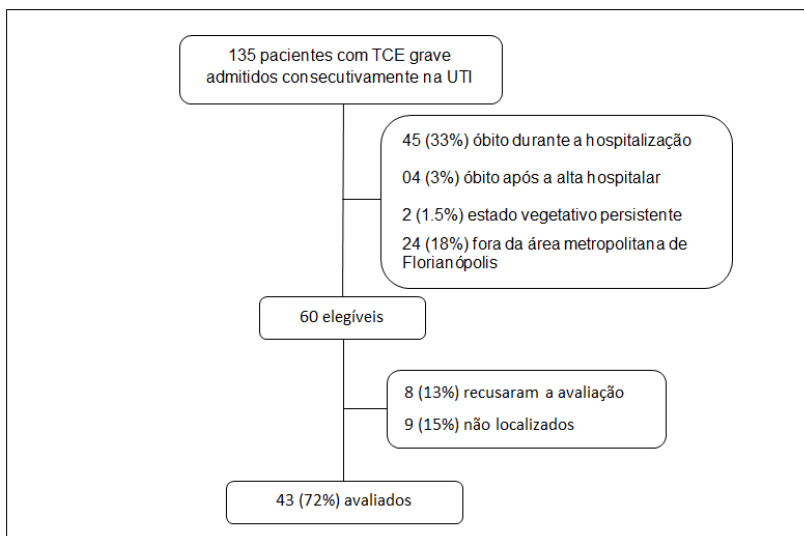
Aproximadamente 18 meses após o trauma foi feito o contato com os pacientes para a avaliação de fase tardia que incluía: avaliação psiquiátrica (diagnóstica e sintomatológica), qualidade de vida, neuropsicológica, endocrinológica, independência funcional e nova coleta de sangue para avaliação laboratorial. De acordo com dados do CDC americano, vítimas de TCE apresentam problemas de saúde que exigem atenção médica (Kraus, Schaffer et al. 2005) e até mesmo maior risco de morte no ano seguinte ao trauma (Selassie, McCarthy et al. 2005). Por essa razão as avaliações de fase tardia foram realizadas somente após um período mínimo que sugerisse uma recuperação suficiente para o retorno do paciente às suas atividades laborais.

#### 3.2 PARTICIPANTES

Entre Maio de 2006 e Março de 2011, 135 pacientes residentes na região metropolitana de Florianópolis foram admitidos na UTI do HGCR com TCE grave. Quarenta e cinco pacientes (33%) foram a óbito durante a hospitalização, 4 (3%) após a alta hospitalar e 2 (1.5%)

evoluíram para estado vegetativo persistente. Dentre os 60 pacientes elegíveis, 43 (72%) completaram a avaliação de fase tardia 17,8 ( $\pm 5,7$  desvio padrão) meses em média após o trauma, entre Junho de 2008 e Maio de 2012 (Figura 4).

Figura 4 - Curso da amostra para avaliação psiquiátrica e de qualidade de vida dos pacientes admitidos consecutivamente na UTI do HGCR devido a TCE grave (exceto por arma de fogo), 18 meses em média após o trauma.



### 3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSC – Projeto no 163-05 (Anexo 4). Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes e de pelo menos um familiar ou responsável legal.

### 3.4 MEDIDAS

#### 3.4.1 Gravidade do trauma

A gravidade do trauma foi considerada de acordo com a ECG (Teasdale and Jennett 1974). Pacientes que, no momento do atendimento médico, apresentassem valor da ECG menor ou igual a 8,

ou que evoluíssem para essa pontuação dentro das primeiras 48 horas após a admissão, foram classificados como TCE grave.

A estimativa do tempo do PTA foi realizada retrospectivamente durante a avaliação de fase tardia e foi baseada na primeira lembrança clara do paciente após o TCE. Para a maioria dos pacientes um familiar próximo foi também questionado em relação à cronologia dos eventos e recuperação da memória episódica autobiográfica do paciente. O período que compreende esse momento e o TCE seria correspondente à duração do PTA, que foi categorizada em menor ou maior que um mês de duração.

### **3.4.2 Avaliação de fase aguda**

Dados demográficos, clínicos, neurocirúrgicos, radiológicos e laboratoriais foram obtidos prospectivamente na sala de emergência e durante a admissão na UTI, como parte do nosso protocolo de pesquisa (Martins, Linhares et al. 2009; Gullo, Bertotti et al. 2010) e incluiu: sexo, idade, pontuação na ECG, status pupilar, pressão sanguínea, classificação de Marshall com base na tomografia computadorizada de crânio (TC) (Marshall, Marshall et al. 1992), presença de Hemorragia Subaracnóide (HSA) na TC, presença de trauma associado (tórax/abdominal ou membros), glicemia de jejum, dosagem sérica de sódio e dias de hospitalização em UTI. Essas variáveis foram escolhidas devido à sua associação com pior desfecho em estudo anterior do grupo (Martins, Linhares et al. 2009). A coleta de sangue foi obtida na manhã seguinte à admissão na UTI, em média 12 horas após o traumatismo (variando de 6.5 a 19 horas).

### **3.4.3 Avaliação de fase tardia**

Na fase tardia – aproximadamente 18 meses após o trauma – foi realizada a avaliação psiquiátrica e de qualidade de vida.

#### **3.4.3.1 Avaliação psiquiátrica**

Os pacientes foram avaliados por dois psiquiatras certificados (Alexandre Paim Diaz e Marcelo Libório Schwarzbald), “cegos” para as variáveis de fase aguda, no ambulatório do Hospital Universitário da UFSC. As avaliações duravam aproximadamente 3 horas. O protocolo utilizado incluiu:

- a) Classificação diagnóstica por meio de Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID-I) (First, Spitzer et al. 1996), para a avaliação de transtornos psiquiátricos. A SCID-I é um instrumento validado e adaptado transculturalmente para o português (Tavares 1996). O diagnóstico de Alteração de personalidade foi determinado de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 4ª edição revisada (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association 2000).
- b) Sintomas depressivos e ansiosos foram quantificados pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) (Zigmond and Snaith 1983), instrumento válido para a medida de depressão e ansiedade em pacientes com condições médicas gerais, com maior pontuação correspondendo a maior sintomatologia depressiva e ansiosa. A HADS é validada e adaptada transculturalmente para o português (Botega, Ponde et al. 1998).

Antes do início da aplicação do protocolo de avaliação psiquiátrica foram avaliados: o tempo da PTA, presença de litígio e registro sobre a presença ou não de doenças médicas não psiquiátricas.

A estimativa do tempo da PTA foi baseada na data da primeira lembrança clara do paciente após o TCE. Para a maioria dos pacientes um familiar próximo foi também questionado em relação à cronologia dos eventos. O período que compreende esse momento e o TCE seria correspondente à duração da PTA e foi categorizado em menor ou maior que um mês de duração.

Diagnóstico de doenças médicas gerais foi considerado presente se o paciente referisse ser portador ou estivesse em tratamento para alguma das seguintes doenças: hipertensão arterial sistêmica, coronariopatia, *diabetes mellitus* ou doenças da tireóide.

Litígio foi considerado presente se o paciente estivesse em licença para tratamento de saúde ou com questões judiciais pendentes relacionadas ao acidente.

#### 3.4.3.2 Avaliação da Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelo Questionário Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida SF-36 (Brasil SF-36) (Ware and Sherbourne 1992; Ciconelli, Ferraz et al. 1999). A SF-36 é um instrumento mundialmente empregado, o qual é subdividido em 8

domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Os somatórios dos itens de cada domínio é transformado em uma escala linear que varia de 0 a 100, com maiores valores correspondendo a melhor qualidade de vida (Guilfoyle, Seeley et al. 2010). Para esse estudo incluímos apenas os domínios relacionados aos aspectos físicos: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos e dor, uma vez que o prejuízo no funcionamento físico do paciente pode estar associado ao não retorno ao trabalho (Cifu, Keyser-Marcus et al. 1997).

### 3.4.3.3 Avaliação da escolaridade e trabalho

Antes do início da avaliação neuropsicológica eram registrados os anos de escolaridade do paciente, além do trabalho que ele exercia antes do acidente e o trabalho exercido à época da avaliação. Anos de escolaridade foram categorizados com base na baixa escolaridade média de nossa amostra (10 anos,  $\pm 4,8$  anos de desvio padrão) em: 0 – 4 anos de escolaridade (primeira fase do ensino fundamental); 5 – 8 anos de escolaridade (segunda fase do ensino fundamental) e mais de 8 anos ou mais de escolaridade (pelo menos o segundo grau incompleto). Como não necessariamente o trabalho que o indivíduo exerce é compatível com sua educação formal, foi criada uma variável chamada “nível educacional exigido” para o trabalho em exercício à época do TCE, a qual foi categorizada em baixo ou médio/superior nível educacional. Médio/superior nível educacional exigido para o trabalho foi considerado quando o trabalho em exercício à época do TCE exigia no mínimo formação técnica e também se o paciente era estudante universitário. Retorno ao trabalho foi considerado presente se o paciente retornou às atividades laborativas em tempo integral ou parcial.

## 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Uma série de análises univariadas foram realizadas para avaliar a associação entre as variáveis sócio-demográficas, clínicas e psiquiátricas e o desfecho dicotômico 18 meses após o TCE grave. Variáveis independentes contínuas foram analisadas pelo teste “t de *Student*” ou teste de *Mann-Whitney*, dependendo se a distribuição da variável falhou em rejeitar a hipótese nula de normalidade por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Variáveis independentes categóricas foram analisadas por regressão logística binária. A magnitude da associação entre essas variáveis e o desfecho foi avaliada pelo *odds ratio* (OR) e

seu respectivo intervalo de confiança de 95%. As variáveis cuja análise de associação com o desfecho resultou em um valor de “p” menor que 0,20 foram incluídas na análise de regressão logística múltipla. A magnitude da associação entre as variáveis independentes e o desfecho foi avaliada então pelo OR ajustado e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. No modelo final, variáveis cuja associação com o desfecho resultou em um valor de p menor que 0,05 foram consideradas significativamente associadas ao desfecho. Teste de *Hosmer-Lemeshow* “goodness of fit” foi aplicado para verificar se o modelo é adequado para a predição do desfecho. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS 17.0 (Chicago, IL) e testes de acurácia e valores preditivo positivo e negativo por meio da versão 2.3.1 do programa OpenEpi (Dean, Sullivan et al. 2011).



## **IV RESULTADOS**

### **4.1 HIPÓTES 3.1: Fatores associados ao retorno ao trabalho (Apêndice 8.1)**

Dezessete pacientes foram vítimas de acidente de motocicleta (39,5%), dez de acidente de carro (23,2%), sete de quedas (16,3%), três de agressão (7%), três de atropelamento (7%) e um de acidente de bicicleta (2,3%). Para dois pacientes a causa do TCE não foi registrada (4,7%). A tabela 2 mostra a distribuição das variáveis para os pacientes em geral e de acordo com o seu retorno laboral, além da análise estatística relacionada ao estudo da associação entre as variáveis independentes e o desfecho (Tabela 2).

Tabela 2 - Retorno ao trabalho de pacientes vítimas de TCE grave de acordo com variáveis sócio-demográficas, psiquiátricas, clínicas e saúde física 18 meses após o trauma.

VARIÁVEIS	Todosos pacientes N=43 (%)	Sim n=27 (63%)	Retornoao trabalho Não n=16 (37%)	ORRajustado (95% IC)	Valor de P	ORajustado (95% IC)	Valor de P
<b>SÓCIO-DEMOGRÁFICAS</b>							
<b>Sexo</b>							
Feminino	7 (16,3)	6 (85,7)	1 (14,3)	1,0	-	-	-
Masculino	36 (83,7)	21 (58,3)	15 (41,7)	4,29 (0,47 – 39,40)	0,20	-	-
<b>Idade (anos)</b> Média (± DP)	31,16 (±11,92)	30,30 (±12,29)	32,63 (±11,52)	NA	0,54	-	-
<b>Anos de escolaridade</b>							
Mais de 8anos	29 (67,4)	21 (72,4)	8 (27,6)	1,0	-	1,0	-
Entre 4 e 8anos	7 (16,3)	4 (57,1)	3 (42,9)	1,97 (0,36 – 10,82)	0,43	3,88 (0,30 – 49,58)	0,30
Até 4 anos	7 (16,3)	2 (28,6)	5 (71,4)	6,56 (1,05 – 40,95)	0,04	5,38 (0,29 – 98,43)	0,26
<b>Estado civil</b>							
Casado/comuniãoestável	19 (44,2)	12 (63,2)	7 (36,8)	1,0	-	-	-
Nãocasado	24 (55,8)	15 (62,5)	9 (37,5)	1,03 (0,30 – 3,57)	0,96	-	-
<b>Escaridade exigida para o trabalho<sup>a</sup></b>							
Baixa	22 (53,7)	14 (63,6)	8 (36,4)	1,0	-	-	-
Médio/Superior	19 (46,3)	11 (57,9)	8 (42,1)	1,27 (0,36 – 4,48)	0,71	-	-
<b>Litigio<sup>b</sup></b>							
Não	28 (66,7)	20 (71,4)	8 (28,6)	1,0	-	1,0	-
Sim	14 (33,3)	6 (42,9)	8 (57,1)	3,34 (0,87 – 12,72)	0,08	4,38 (0,52 – 36,49)	0,17
<b>PSIQUIÁTRICAS</b>							
<b>*HADS<sup>b</sup></b> Média (± DP)	10,12 (±8,07)	9,96 (±8,36)	10,40 (±7,83)	NA	0,87	-	-

VARIÁVEIS	Todosos pacientes N = 43 (%)	Retorno no trabalho Sim n = 27 (63%)	Não n = 16 (37%)	OR não ajustado (95% IC)	Valor de P	OR ajustado (95% IC)	Valor de P
Dias de UTIb Média (± DP)	11,83 (±9,01)	11,89 (±10,20)	11,73 (±6,65)	NA	0,96	-	-
<b>**Trauma em membros associados</b>							
Não	27 (67,5)	17 (63)	10 (37)	1,0	-	-	-
Sim	13 (22,5)	8 (61,5)	5 (38,5)	1,06 (0,27 – 4,15)	0,93	-	-
<b>**Classificação de Marshall</b>							
I – III	16 (43,2)	10 (62,5)	6 (37,5)	1,0	-	-	-
IV – VII	21 (56,8)	13 (61,9)	8 (38,1)	1,03 (0,27 – 3,92)	0,97	-	-
<b>**Glicemiae</b>							
Média (± DP)	149,17 (±40,33)	146,89 (±37,54)	152,07 (±49,56)	NA	0,72	-	-
<b>SAÚDE FÍSICA</b>							
<b>*SF-36</b>							
Capacidade funcionalb							
IQ > 25 (boa)	32 (76,2)	22 (68,8)	10 (31,2)	1,0	-	-	-
IQ ≤ 25 (ruim)	10 (23,8)	5 (50)	5 (50)	2,2 (0,52 – 9,36)	0,29	-	-
<b>*SSF-36 Limitação por aspectos físicosb</b>							
IQ > 25 (boa)	24 (57,1)	19 (79,2)	5 (20,8)	1,0	-	1,0	-
IQ ≤ 25 (ruim)	18 (42,9)	8 (44,4)	10 (55,6)	4,75 (1,23 – 18,41)	0,02	1,88 (0,26 – 13,70)	0,53
<b>*SF-36 Dorb</b>							
IQ > 25 (boa)	32 (76,2)	22 (68,8)	10 (31,2)	1,0	-	-	-
IQ ≤ 25 (ruim)	10 (23,8)	5 (50)	5 (50)	2,2 (0,52 – 9,36)	0,29	-	-

VARIÁVEIS	Todosos pacientes N = 43 (%)		Retornoao trabalho		OR ajustado		Valor de P	
	Sim	Não	Sim	Não	OR ajustado	OR ajustado	Valor de P	Valor de P
	n = 27 (63%)	n = 16 (37%)			(95% IC)	(95% IC)		

a = dados de dois pacientes não avaliados (duas perdas); b = uma perda; c = seis perdas; d = três perdas; e = nove perdas. DP: desvio padrão; UTI: unidade de terapia intensiva.

\* Dados coletados durante a avaliação de fase tardia, 18 meses após o TCE grave.

† Transtorno do Pânico, Obsessivo-Compulsivo, Ansiedade Generalizada e Transtorno do Stress Pós-Traumático foram agrupados como uma variável dicotômica chamada de "Transtorno de Ansiedade".

‡ Dados coletados na admissão hospitalar do paciente.

§ Analisado pelo teste de Mann Whitney U test porque a distribuição da variável rejeitou os pressupostos de normalidade; Hosmer-Lemeshow goodness of fit test: 0,44; Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0,56.

¶ Acurácia do modelo: 80,49% (IC 95%: 65,99% - 89,77%); Sensibilidade: 80% (IC 95%: 54,81% - 92,95%); Especificidade: 80,77% (IC 95%: 62,12% - 91,49%); Valor Preditivo Positivo: 70,59% (IC 95%: 46,87% - 86,72%); Valor Preditivo Negativo: 87,50% (IC 95%: 69% - 95,66%).

A idade média no momento do TCE foi de 31 anos ( $DP \pm 12$ ) e mais de 80% das vítimas eram do sexo masculino. Todos os pacientes que retornaram ao trabalho o fizeram em atividade semelhante, em termos de escolaridade exigida, à exercida na ocasião do trauma. A análise univariada mostrou uma associação para o não retorno ao trabalho dentre aqueles com menor escolaridade. Além disso, diagnóstico de alterações de personalidade, maior duração da amnésia pós traumática, pior pontuação no domínio limitações por aspectos físicos da escala de qualidade de vida SF-36, presença de doença médica geral e litígio também estiveram associados ao não retorno ao trabalho na análise univariada.

No entanto, a análise de regressão logística múltipla evidenciou que apenas o diagnóstico de alterações de personalidade esteve independentemente associado ao não retorno ao trabalho com um OR de 10,92 ( $p = 0,02$ ; IC 95%: 1,41 – 84,28). Teste de *goodness of fit* Hosmer-Lemeshow sugere que o modelo de regressão utilizado é adequado para a predição do desfecho ( $p = 0,44$ ). A acurácia foi de 80,49%, sensibilidade de 80%, especificidade de 80,77%, valor preditivo positivo de 70,59% e valor preditivo negativo de 87,50%.

#### 4.2 HIPÓTESE 3.2: Fatores associados a alterações de personalidade pós TCE grave (Apêndice 8.2)

O diagnóstico de alterações de personalidade foi a única dentre as variáveis analisadas associada ao não retorno ao trabalho de forma independente após análise de regressão logística múltipla. Ou seja, independentemente dos anos de estudo, escolaridade exigida para o trabalho exercido à época do acidente, funcionamento físico e medidas de gravidade do trauma, esse diagnóstico psiquiátrico teve uma associação significativa e independente a um dos mais importantes desfechos em sobreviventes de TCE grave, tanto do ponto de vista pessoal quanto social. Assim, com o objetivo de identificar preditores clínicos de alterações de personalidade pós TCE grave, analisamos também a associação de variáveis clínicas e laboratoriais com esse diagnóstico (Tabela 3).

Tabela 3 - Diagnóstico de Alterações de personalidade em pacientes vítimas de TCE grave de acordo com variáveis sócio-demográficas, psiquiátricas, clínicas e laboratoriais 18 meses após o trauma.

VARIÁVEIS	Todos N = 41 (%)	Alterações de personalidade		OR não ajustado (IC 95%)	Valor de P	OR ajustado (IC 95%)	Valor de P
		Não n = 27 (66%)	Sim n = 14 (34%)				
<b>Sexo</b>							
Feminino	6 (14,6)	5 (18,5)	1 (7,1)	1,0		-	-
Masculino	35 (85,4)	22 (81,5)	13 (92,9)	2,95 (0,31 – 28,14)	0,35	-	-
<b>Idade média em anos (± DP)</b>	31 (±12)	29,8 (±11,9)	33,9 (12,7)	-	0,31	-	-
<b>Estado civil</b>							
Casado/União estável	17 (41,5)	10 (37)	7 (50)	1,0		-	-
Não casado	24 (58,5)	17 (63)	7 (50)	0,59 (0,16 – 2,17)	0,43	-	-
<b>VARIÁVEIS PSIQUIÁTRICAS</b>							
<b>* Episódio depressivo maior antes do TCE*</b>							
Não	35 (85,4)	22 (84,6)	13 (92,9)	1,0		-	-
Sim	5 (12,2)	4 (15,4)	1 (7,1)	0,42 (0,04 – 4,20)	0,46	-	-
<b>* Episódio depressivo maior</b>							
Não	30 (73,2)	21 (77,8)	9 (64,3)	1,0		-	-
Sim	11 (26,8)	6 (22,2)	5 (35,7)	1,9 (0,47 – 8,05)	0,36	-	-
<b>* † Transtorno de ansiedade</b>							
Não	33 (80,5)	23 (85,2)	10 (71,4)	1,0		-	-
Sim	8 (19,5)	4 (14,8)	4 (28,6)	2,3 (0,48 – 11,1)	0,30	-	-
<b>* Abuso ou dependência de álcool</b>							
Não	35 (85,4)	23 (85,2)	12 (85,7)	1,0		-	-
Sim	6 (14,6)	4 (14,8)	2 (14,3)	0,96 (0,15 – 6,0)	0,96	-	-

VARIÁVEIS	Todos		Alterações de personalidade		Valor de P	OR não ajustado (IC: 95%)	Valor de P	OR ajustado (IC: 95%)	Valor de P
	N = 41 (%)	Não n = 27 (66%)	Sim n = 14 (34%)						
<b>VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS</b>									
<b>* Amnésia pós traumática (PTA)</b>									
Menor que um mês	20 (48,8)	18 (66,7)	2 (14,3)		0,004	1,0		1,0	0,001
Maior que um mês	21 (51,2)	9 (33,3)	12 (85,7)					9,26 (1,56 – 54,92)	
<b>** Escala de Coma de Glasgow</b>									
7 or 8	15 (36,6)	11 (40,7)	4 (28,6)			1,0			
5 or 6	11 (26,8)	6 (22,2)	5 (35,7)		0,32	2,29 (0,44 – 11,92)		-	-
3 or 4	15 (36,6)	10 (37,1)	5 (35,7)		0,69	1,37 (0,29 – 6,60)		-	-
<b>** Pupilas</b>									
Isocóricas	29 (70,7)	19 (70,4)	10 (71,4)		0,94	1,0		-	-
Anisocóricas	12 (29,3)	8 (29,6)	4 (28,6)			0,95 (0,23 – 3,94)		-	-
<b>** Classificação de Marshall<sup>a</sup></b>									
Tipo I, II ou III	19 (47,5)	12 (46,2)	7 (50)		0,82	1,0		-	-
Tipo IV, V, VI ou VII	21 (52,5)	14 (53,8)	7 (50)			0,86 (0,23 – 3,15)		-	-
<b>** Hemorragia subaracnóide<sup>a</sup></b>									
Não	15 (37,5)	10 (38,5)	5 (35,7)		0,86	1,0		-	-
Sim	25 (62,5)	16 (61,5)	9 (64,3)			1,12 (0,29 – 4,33)		-	-
<b>** Trauma tóraco/abdominal associado<sup>a</sup></b>									
Não	10 (25)	7 (26,9)	3 (21,4)		0,70	1,0		-	-
Sim	30 (75)	19 (73,1)	11 (78,6)			1,35 (0,29 – 6,32)		-	-
<b>** P<sub>AS</sub> Média (mmHg) (± DP)</b>									
	126,8 (±22,5)	125,4 (±20,3)	129,4 (±26,7)		0,60	NA		-	-
<b>** P<sub>AD</sub> Média (mmHg) (± DP)</b>									
	72,1 (±16,6)	71 (±14,5)	74,3 (±20,6)		0,56	NA		-	-
<b>Tempo de UTI<sup>a</sup></b>									
Menor ou igual a sete dias	12 (30)	11 (42,3)	1 (7,1)		0,04	1,0		1,0	0,23
Maior que sete dias	28 (70)	15 (57,7)	13 (92,9)			9,53 (1,08 – 84,14)		4,26 (0,40 – 45,60)	
<b>** S<sub>Na</sub><sup>+</sup> (mEq/L) Mediana (IQ)<sup>a</sup></b>									
	139 (138 / 141)	139,5 (137,7 / 141)	139 (138 / 141,2)		0,83	NA		-	-

VARIÁVEIS	Todos N = 41 (%)		Alterações de personalidade		OR não ajustado (IC 95%)	Valor de P	OR ajustado (IC 95%)	Valor de P
	Não n = 27 (66%)	Sim n = 14 (34%)						
<b>**Hematócrito (%) Média (± DP)</b>	32,9 (±7,5)	34,8 (±8)	NA	0,26	-	-	-	
<b>**Hemoglobina (g/dL) Média (± DP)</b>	11,4 (±2,5)	12 (±2,9)	NA	0,25	-	-	-	
<b>**Leucócitos<sup>b</sup></b>								
> 11.000/ $\mu$ L	29 (74,4)	10 (71,4)	1,0					
< 11.000/ $\mu$ L	10 (25,6)	4 (28,6)	1,27 (0,29 – 5,56)	0,75	-	-	-	

a = um paciente não avaliado (perda); b = dois pacientes não avaliados; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

\*Dados coletados durante a avaliação de fase tardia, 18 meses após o TCE grave;

† Transtorno do Pânico, Obsessivo-Compulsivo, Ansiedade Generalizada e Transtorno do Stress Pós-Traumático foram agrupados como uma variável dicotômica chamada de

“Transtorno de Ansiedade”;

\*\*Dados coletados na admissão hospitalar do paciente;

††PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

‡Analisado pelo teste de Mann Whitney U test porque a distribuição da variável rejeitou os pressupostos de normalidade;

§Hosmer-Lemeshow goodness of fit test: p value = 0,37.

Nagelkerke R<sup>2</sup>: 0,39

Acurácia do modelo: 80% (IC 95%: 65,24% - 89,5%); Sensibilidade: 85,71% (IC 95%: 60,06% – 95,99%); Especificidade: 76,92% (IC 95%: 57,95% - 88,97%);

Valor Preditivo Positivo: 66,67% (IC 95%: 43,75% - 83,72%); Valor Preditivo Negativo: 90,91% (IC 95%: 72,18% - 97,47%);



A tabela 3 mostra a distribuição das variáveis para os pacientes em geral e de acordo com o diagnóstico de alterações de personalidade, além da análise estatística relacionada ao estudo da associação entre as variáveis independentes e o desfecho. Dois pacientes, que não tiveram os dados clínicos de admissão hospitalar e internação coletados, foram excluídos das análises.

Episódio depressivo maior, transtorno de ansiedade e abuso ou dependência de álcool, os quais poderiam confundir o diagnóstico de alterações de personalidade, não tiveram associação com esse desfecho. A análise de regressão logística múltipla evidenciou que apenas a duração da amnésia pós traumática avaliada retrospectivamente esteve independentemente associada ao diagnóstico de alterações de personalidade com um OR de 9,26 ( $p = 0,001$ ; IC 95%: 1,56 – 54,92). Teste de *goodness of fit* Hosmer-Lemeshow sugere que o modelo de regressão utilizado é adequado para a predição do desfecho ( $p = 0,37$ ). A acurácia foi de 80%, sensibilidade de 85,71%, especificidade de 76,92%, valor preditivo positivo de 66,70% e valor preditivo negativo de 90,91%.



## V DISCUSSÃO

Nesse estudo, diagnóstico de alterações de personalidade de acordo com os critérios do DSM-IV-TR em pacientes vítimas de TCE grave esteve independentemente associado ao não retorno ao trabalho cerca de 18 meses após o trauma. Por sua vez, tempo de amnésia pós traumática (PTA) de duração maior que um mês esteve independentemente associada ao diagnóstico de alterações de personalidade cerca de 18 meses após o trauma. No entanto, PTA não esteve associado ao não retorno ao trabalho, sugerindo que a gravidade do trauma por si só não é suficiente para interferir no retorno à atividade laboral, mas provavelmente deficiências específicas associadas a essa gravidade.

A taxa de não retorno ao trabalho encontrada em nosso estudo, 37%, foi inferior a outros estudos que também incluíram apenas avaliação prospectiva de vítimas de TCE grave: 61,2% para o estudo de Ruff e cols. (n = 67, avaliação um ano após o trauma) (Ruff, Marshall et al. 1993); 60% para o estudo de Lippert-Grumern e cols. (n = 51, avaliação dois anos após o trauma) (Lippert-Gruner, Lefering et al. 2007); 54% para o estudo de Dickmen e cols. (n = 24, avaliação dois anos após o trauma) (Dikmen, Machamer et al. 1993) e 52% para o estudo de Sigurdardottir e cols. (2009) (n = 41, avaliação um ano após o trauma) (Sigurdardottir, Andelic et al. 2009). A estimativa geral de não retorno ao trabalho um ano após TCE é de aproximadamente 60% de acordo com revisão sistemática de Velzen e cols (2009) (van Velzen, van Bennekom et al. 2009). Possivelmente a busca ativa dos pacientes para a avaliação tardia, tentando minimizar ao máximo o número de perdas, tenha permitido incluir uma parcela maior daqueles que apresentaram recuperação mais favorável, aumentando a porcentagem de indivíduos que retornaram às suas atividades laborativas.

Ponsford e cols. (1995), em um estudo prospectivo, encontraram associação entre ECG e retorno ao trabalho em 74 pacientes avaliados dois anos após o TCE (Ponsford, Olver et al. 1995). Porém, ECG não esteve associada ao retorno ao trabalho em um estudo prospectivo multicêntrico (Keyser-Marcus, Bricout et al. 2002). Em uma revisão sistemática, Shames e cols. (2007) também não encontraram associação entre ECG e retorno ao trabalho, mas as evidências foram favoráveis em relação ao tempo de hospitalização como um preditor de não retorno ao trabalho (Shames, Treger et al. 2007). Tempo de hospitalização também esteve associada ao não retorno ao trabalho em um estudo com análise

de regressão logística múltipla incluindo 214 pacientes com TCE grave cuja taxa de não retorno ao trabalho 15 meses após o trauma foi de aproximadamente 40% (Holtslag, Post et al. 2007). Em nosso estudo, tanto ECG quanto dias de hospitalização em UTI não estiveram associados ao não retorno ao trabalho.

Prejuízo na capacidade física esteve independentemente associada ao retorno ao trabalho no estudo de Holtslag e cols. (2007), mas tal associação foi considerada inconsistente na revisão de Velzen e cols. (2009) (Holtslag, Post et al. 2007; van Velzen, van Bennekom et al. 2009). Em nosso estudo, aspectos relacionados à saúde física não estiveram associados ao não retorno ao trabalho após regressão logística múltipla.

A relação entre escolaridade e retorno ao trabalho pós TCE também não está bem determinada na literatura. Nível educacional pré trauma não esteve associada ao retorno ao trabalho em uma revisão sistemática (van Velzen, van Bennekom et al. 2009), porém esteve correlacionada positivamente ao status laboral em outro estudo de revisão (Shames, Treger et al. 2007). Semelhante aos achados do presente estudo, em que todos os pacientes que retornaram ao trabalho o mantiveram em atividade semelhante à exercida na ocasião do trauma, mais de 90% dos participantes vítimas de TCE moderado a grave que retornaram ao trabalho no estudo de Dawson e cols (2004) o fizeram na mesma atividade ou de semelhante exigência educacional (Dawson, Levine et al. 2004). Björkdahl (2010) acompanhou 29 pacientes vítimas de traumatismo craniano que se submeteram a um programa de reabilitação devido a dificuldades em retornar ao trabalho após o trauma. Nesse estudo, o status laboral à época do acidente, empregado ou desempregado, foi o principal preditor de retorno ao trabalho cerca de 2,5 anos (mediana) após o trauma (Bjorkdahl 2010). Em nosso estudo, curiosamente dos cinco pacientes desempregados à época do trauma, quatro informaram, durante a avaliação de fase tardia, que estavam empregados e apenas um manteve sua condição de desemprego. Tipo do trabalho de acordo com o grau de escolaridade exigida, “baixa” ou “médio/superior” não esteve associado com o retorno ao trabalho em nosso estudo. Porém, Walker e cols. (2006), após categorizar o tipo de trabalho de 1341 vítimas de TCE em três categorias, profissional/gerencial, técnico e manual, encontraram associação favorável ao retorno ao trabalho um ano após o trauma não só com o tipo de trabalho profissional/gerencial, mas também com maior escolaridade (Walker, Marwitz et al. 2006).

Apesar da associação entre transtornos mentais e incapacidade (Becker and Kleinman 2013), no presente estudo diagnóstico de depressão e transtornos ansiosos, assim como sintomatologia depressiva e ansiosa, não estiveram associados ao não retorno ao trabalho. Para a avaliação da sintomatologia psiquiátrica foi utilizada a HADS em virtude de esse instrumento apresentar menos itens que incluíssem sintomas somáticos, na tentativa de se reduzir um possível viés de confusão, uma vez que o estudo abrange pacientes em boa parte politraumatizados, cujas queixas dolorosas, ou de insônia, muitas vezes não estão relacionadas necessariamente aos sintomas de humor (Zigmond and Snaith 1983). Em dois artigos de revisão também não foi encontrada associação entre depressão e ansiedade e retorno ao trabalho em indivíduos vítimas de traumatismo crânio-encefálico (Shames, Tregler et al. 2007; van Velzen, van Bennekom et al. 2009). Apesar de não terem influenciado na taxa formal de retorno ao trabalho, não sabemos se o diagnóstico de depressão, transtornos de ansiedade ou dependência de substâncias possam estar associados ao baixo desempenho da atividade laboral naqueles que retornaram ao trabalho (presenteísmo) ou mesmo influenciar negativamente na estabilidade do paciente em sua atividade laboral em um prazo maior que 18 meses.

Alterações comportamentais têm sido associadas independente e negativamente ao retorno ao trabalho (Groswasser, Melamed et al. 1999). Em uma revisão de 1980, Humphrey e Oddy avaliaram retorno ao trabalho após TCE em estudos publicados entre 1954 e 1978 e encontraram associação entre alteração de personalidade e não retorno ao trabalho (Humphrey and Oddy 1980). No estudo de Roberts (1976), incluído nessa revisão, cerca de 2/3 dos casos de desemprego após o acidente estavam relacionados a alterações de personalidade (Roberts 1976). Em um estudo multicêntrico e prospectivo, Cifu e cols. (1997) avaliaram, dentre outros fatores, a associação entre alterações de comportamento medida pela *The Rancho de Los Amigos Levels of Cognitive Functioning Scale* (RLAS) (Hagen, Malkus et al. 1979) a qual, além de avaliar desempenho cognitivo, avalia também alterações comportamentais e pela *The Neurobehavioral Rating Scale* (NRS) (Levin, High et al. 1987) e o retorno ao trabalho um ano após o trauma. Nesse estudo os resultados indicaram uma associação entre alterações comportamentais e não retorno ao trabalho. (Cifu, Keyser-Marcus et al. 1997). Benedictus e cols. (2010) também estudaram a associação entre alterações de comportamento e retorno ao trabalho um ano após o trauma em pacientes com TCE em um estudo transversal com 434 pacientes, 156 deles com TCE grave. Após análise de regressão logística

múltipla, alterações de comportamento tiveram associação ao não retorno ao trabalho com um OR de 2,03 (IC 95% 1,06 – 3,93;  $p = 0,03$ ) (Benedictus, Spikman et al. 2010).

As alterações comportamentais citadas, também referidas nos estudos como “transtornos do comportamento”, “déficit psicossocial” ou alterações “neuro-comportamentais” (Tate 1999), seriam equivalentes ao que diagnosticamos no presente estudo como alterações de personalidade, pois também se caracterizam por causar “sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes”, apresentam-se como uma “perturbação persistente” a partir de “um padrão anterior da personalidade característica do indivíduo”, existindo evidências “a partir do histórico, do exame físico ou de achados laboratoriais, de que a perturbação é a consequência direta de uma condição médica geral” (no caso, o TCE grave), como descrito nos critérios diagnósticos do DSM-IV-TR da Associação Americana de Psiquiatria (American Psychiatric Association 2000).

Mas, o que estaria associado a essas alterações de personalidade? Em geral, trata-se de uma interação complexa envolvendo prejuízos cognitivos, padrão de comportamento prévio, presença de demandas e dificuldades sociais e reações emocionais a todos esses fatores (Lezak 1995). Pacientes vítimas de TCE grave frequentemente apresentam prejuízo em relação a quatro áreas fundamentais: motoras e comportamentais, cognitivas, comunicação e interação social, todas diretamente envolvidas na dificuldade do paciente em retornar ao trabalho (Groswasser, Melamed et al. 1999). Alterações de personalidade podem estar relacionadas especialmente no que diz respeito à cognição, que se refere a uma série de funções mentais envolvidas na aquisição, processamento e uso da informação (Arciniegas, Frey et al. 2013). Cognição está diretamente relacionada ao comportamento, emoções e processos somáticos. Dano difuso na conectividade cerebral está envolvido no prejuízo dos mecanismos cerebrais que sustentam o comportamento direcionado a objetivos e a comunicação (Schiff, Giacino et al. 2007). Dano neuronal em regiões associadas a funções visuoespaciais, executivas e linguagem pode afetar o processo cognitivo nos quais certos componentes da personalidade são altamente dependentes (Prigatano 1992). O TCE grave tem sido associado a prejuízo cognitivo abrangente, incluindo atenção, memória declarativa, funções executivas, velocidade de processamento, linguagem, práxis e funções visuoespaciais. Distúrbios na atenção podem causar dificuldade na concentração e distratibilidade. Prejuízo na

velocidade de processamento aumenta a latência entre o estímulo e o comportamento de resposta (Arciniegas, Frey et al. 2013). A memória é necessária para a aprendizagem, adaptação e permite a conservação da identidade do indivíduo, estando o comportamento e personalidade diretamente ligados a ela (de Oliveira Corrêa 2008). A memória declarativa relaciona-se com a habilidade em aprender e evocar informações, objetos e eventos e é a esse tipo de memória que os pacientes se referem quando se queixam de problemas de memória (Lezak 1995). Perda de memória autobiográfica como parte de uma amnésia retrógrada remove significativo montante da história pessoal do indivíduo, prejudicando narrativas sobre si mesmo. Além disso, a amnésia anterógrada pode também interferir nas narrativas pessoais interrompendo sua construção (Yeates, Gracey et al. 2008). A memória é essencial a todas as funções executivas e central para o comportamento humano. As funções executivas permitem ao indivíduo empreender comportamento independente, intencional, produtivo e auto-suficiente. Prejuízo nas funções executivas afeta todos os aspectos do comportamento (Lezak 1995). Falta de espontaneidade, dificuldades em responder a mudanças na rotina e desinibição pós TCE tem sido associados a disfunção em funções executivas (Yeates, Gracey et al. 2008). Tate (1999) buscou avaliar se deficiências no desempenho de testes cognitivos teria relação com as alterações de personalidade em 30 indivíduos vítimas de TCE grave, quando comparados com controles sem história de TCE. Os resultados mostraram que o primeiro grupo apresentou características impulsivas e de apatia, além de pior desempenho em funções executivas em relação ao segundo grupo, sugerindo uma relação entre o comportamento (impulsividade e apatia) e o déficit cognitivo (pior função executiva) (Tate 1999). Prejuízo na linguagem pode se manifestar com problemas no discurso, voz e prosódia, repercutindo na comunicação efetiva e no seu uso adequado em contextos sociais (Arciniegas, Frey et al. 2013).

O prejuízo cognitivo pode afetar o comportamento do indivíduo também de maneira indireta, por exemplo, levando ao isolamento social e a reações emocionais frente às dificuldades em lidar com as tarefas diárias antes realizadas sem dificuldades (Prigatano 1992), além de limitar o funcionamento em áreas sociais e recreativas, levando a um prejuízo na readaptação psicossocial e independência (Ponsford, Draper et al. 2008).

Tal suposição, de que alterações de comportamento são resultantes principalmente de déficits cognitivos adquiridos posteriormente ao TCE, vai ao encontro da associação bem estabelecida

na literatura entre prejuízo cognitivo e não retorno ao trabalho. No estudo multicêntrico de Cifu e cols. (1997), pior desempenho cognitivo no teste de memória lógica esteve associado ao não retorno ao trabalho (Cifu, Keyser-Marcus et al. 1997). Sigurdardottir e cols. (2009) avaliaram o valor preditivo do desempenho cognitivo no desempenho funcional (incluindo trabalho e atividades sociais) em uma coorte de 293 pacientes, 41 deles com TCE grave um ano após o trauma de acordo com 15 variáveis neuropsicológicas divididas em três componentes: memória/velocidade (testes de memória, teste *trail making* e *color-word interference test* – CWIT), verbal/raciocínio (habilidades de raciocínio e linguagem) e visual/percepção (organização e memória visual). A avaliação cognitiva aumentou substancialmente o valor preditivo para o desempenho funcional um ano após o trauma, especialmente em relação aos dois últimos componentes (Sigurdardottir, Andelic et al. 2009). Ponsford e cols. (2007) avaliaram 60 pacientes tendo como um dos objetivos estudar a associação entre desempenho cognitivo, incluindo medidas de atenção, memória e funções executivas, e incapacidade 10 anos após o trauma. Os autores encontraram que pior desempenho em testes como velocidade no processamento da informação, atenção, memória e testes que avaliaram funções executivas estiveram significativamente associados a pior desfecho (Ponsford, Draper et al. 2008). Green e cols. (2008) encontraram que desempenho neuropsicológico global avaliado 5 meses após o TCE esteve significativamente associado ao retorno ao trabalho um ano após o trauma em um estudo prospectivo com 63 pacientes (40 deles com TCE grave), especialmente testes que envolviam memória lógica e funções executivas (Green, Colella et al. 2008). Benedictus e cols. (2010), após análise de regressão logística, encontraram que desempenho cognitivo foi o melhor preditor de não retorno ao trabalho com um OR de 8,44 (IC 95% 3,17 – 22,46;  $p < 0,000$ ) (Benedictus, Spikman et al. 2010).

Um ponto em comum entre as principais variáveis estudadas nessa pesquisa – PTA, alterações de personalidade e retorno ao trabalho pós TCE – é a relação de cada uma delas com a gravidade do trauma.

Quanto maior a intensidade do dano cerebral, maior a possibilidade de dependência e disfunção social, comprometendo a capacidade do indivíduo em manter alguma atividade laboral. A gravidade do trauma está associada a um maior prejuízo em funções executivas, dificultando o desempenho de atividade remunerada e independente (Lezak 1995). No estudo de Dawson e cols. (2004) a proporção de participantes com TCE leve que retornaram ao trabalho foi significativamente maior que no grupo de participantes com TCE



moderado a grave (Dawson, Levine et al. 2004). Rao e cols. (2008) estudaram 54 vítimas de TCE de diferentes gravidades e encontraram que menor probabilidade de estar empregado esteve associada à maior gravidade do trauma (Rao, Spiro et al. 2008). No estudo de Cifu e cols. (1997), pacientes que não retornaram ao trabalho um ano após o trauma tinham significativamente menores escores na ECG, maior tempo de coma e maior tempo de PTA (Cifu, Keyser-Marcus et al. 1997).

Na presença de dano cerebral leve pós TCE a personalidade do indivíduo se mantém praticamente preservada, sendo eventuais reações emocionais na maioria das vezes reativas e adaptativas à experiência do trauma. Com o aumento da gravidade do TCE aumenta também a contribuição “orgânica” para as mudanças de personalidade, permanecendo pouco das características pré mórbidas do indivíduo em alguns casos de TCE grave (Lezak 1995). Golden e cols. (2003) avaliaram 320 pacientes com TCE e encontraram que gravidade do trauma foi um “forte” preditor de alterações de personalidade (Golden and Golden 2003). No estudo de Rao e cols. (2008) os autores também encontraram associação entre TCE grave e alterações de personalidade (Rao, Spiro et al. 2008).

Presume-se que a codificação e consolidação da MEA se processem no sistema límbico e córtex pré-frontal, o armazenamento em regiões límbicas e córtex cerebral (principalmente áreas associativas) e sua evocação a partir do córtex frontotemporal direito e regiões límbicas (Markowitsch and Staniloiu 2012). A possibilidade de que estruturas associadas à MEA sejam particularmente vulneráveis ao trauma, tanto devido a desconexões de outras regiões cerebrais quanto por dano da circuitaria intrínseca, explicariam a relação entre PTA e gravidade do trauma (Wilson, Teasdale et al. 1994). No estudo de Wilson e cols. (1994), pacientes que apresentaram coma de curta duração (menos de 6 horas), mas PTA prolongado (mais de 7 dias), tiveram significativamente mais lesões cerebrais evidenciadas por exame de ressonância magnética, além de prejuízo significativo em testes cognitivos, especialmente naqueles que avaliaram funções executivas, memória visual e fluência verbal (Wilson, Teasdale et al. 1994). Nesse estudo, a correlação entre o total de lesões cerebrais e PTA foi maior que a correlação entre total de lesões cerebrais e duração do coma ou ECG.

A gravidade do trauma de acordo com o PTA teria repercussão na reabilitação do paciente, especialmente em relação ao retorno ao trabalho, apenas na ocorrência de comprometimentos específicos, particularmente, na presença de prejuízos cognitivos. Tais prejuízos,

como discutido anteriormente, poderiam explicar não só a dificuldade no retorno ao trabalho, mas também as alterações de personalidade, igualmente associadas à gravidade do trauma, em pacientes vítimas de TCE grave. No estudo de Van der Naalt e cols. (1999), maior tempo de PTA explicou 21% da variância em relação ao funcionamento social, incluindo retorno ao trabalho, um ano após o trauma. Porém, quando analisado em conjunto com a presença de queixas como problemas de memória, concentração e irritabilidade, essa proporção subiu para 49% (van der Naalt, van Zomeren et al. 1999).

A interpretação que fica com os resultados desse estudo e a revisão dos demais citados é que a gravidade do trauma, medida pelo PTA, está associada a alterações de personalidade, que seriam nada mais que alterações comportamentais resultantes principalmente de um prejuízo cognitivo global. As duas últimas, alterações de personalidade e prejuízo cognitivo, seriam, como discutido no estudo de Tate (1999), “dois lados da mesma moeda” (Tate 1999). A ausência da associação entre diagnóstico de alterações de personalidade e transtornos psiquiátricos como depressão maior, transtornos de ansiedade e transtornos relacionados ao uso de substância ajuda a reforçar essa tese, de que alterações de personalidade trata-se de uma condição basicamente cognitiva. E provavelmente é esse prejuízo cognitivo global, o qual compromete o comportamento e a interação social do indivíduo, traduzido de acordo com os critérios do DSM-IV-TR como alterações de personalidade, o principal responsável pela incapacidade de retornar às atividades laborativas.

Algumas das limitações desse estudo incluem o tamanho da amostra, que poderia ter limitado o poder das análises, aumentando a chance de erro do tipo II, além de interferir negativamente na precisão dos achados, levando a intervalos de confiança amplos. A amostra também poderia ter sido mais bem caracterizada em relação a aspectos específicos do trabalho, como quanto tempo o paciente estava trabalhando na atividade à época do TCE, tipo de vínculo empregatício, satisfação no trabalho que estava exercendo e fatores relacionados ao mercado de trabalho de acordo com a profissão do paciente, o que poderia dificultar ou não seu retorno à atividade laboral. Além disso, a avaliação dos pacientes não localizados e que recusaram a avaliação, 28% dos elegíveis, poderia ter influenciado as análises gerando resultados diferentes dos encontrados. O tamanho da amostra ( $n = 43$ ) e a perda (28%), no entanto, se assemelham a outros estudos prospectivos que avaliaram pacientes sobreviventes de TCE grave (Cifu, Keyser-

Marcus et al. 1997; Dawson, Levine et al. 2004; Sigurdardottir, Andelic et al. 2009).

Limitações dos estudos que avaliam transtornos e sintomatologia psiquiátrica pós TCE incluem desenhos retrospectivos, avaliação de sujeitos provenientes de ambulatórios de referência e uso de amostras heterogêneas em relação à gravidade do TCE. Além disso, a avaliação psiquiátrica é frequentemente realizada por meio de instrumentos que não correspondem aos sistemas nosológicos atuais de classificação, ou incluem apenas mensuração de sintomas, sem uma classificação diagnóstica formal do transtorno psiquiátrico. Finalmente, a perda de seguimento é comum em estudos de longo prazo em TCE, o que pode ser particularmente problemático no caso das manifestações psiquiátricas (Corrigan, Harrison-Felix et al. 2003). Nesse estudo, procuramos abordar essas questões metodológicas avaliando em fase tardia uma amostra homogênea de pacientes vítimas de TCE admitidos consecutivamente em UTI utilizando-se instrumentos diagnósticos psiquiátricos estruturados.

Apesar da alta e significativa correlação positiva com a avaliação prospectiva (McMillan, Jongen et al. 1996), a duração do PTA avaliada retrospectivamente pode ser aumentada pela superveniência de uma complicação do trauma, não necessariamente associada à sua gravidade, como um processo hemorrágico (Russel 1932). Além disso, a MEA está sujeita à substituição das experiências subjetivas vividas de acordo com o contexto (Lemogne, Piolino et al. 2006). Essa substituição está intimamente relacionada ao significado emocional associado a tais experiências (Markowitsch and Staniloiu 2010). Assim, é possível que não só a lesão de regiões cerebrais envolvidas na codificação, consolidação, armazenamento e evocação da MEA esteja relacionada ao tempo de PTA avaliado retrospectivamente em nosso estudo, mas também aspectos emocionais associados às experiências vividas posteriormente ao trauma.

Devido ao tamanho de nossa amostra, não pudemos verificar o papel de diferentes tipos de alterações de personalidade como apático, desinibido, agressivo, instável e paranoide em relação ao desfecho estudado. No entanto, sabemos que a maioria das alterações de personalidade pós TCE grave são do tipo apático (Schwarzbold, Diaz et al. 2008), semelhante ao encontrado em nossa amostra, em que 8 dos 14 pacientes diagnosticados apresentavam clínica compatível com esse subtipo. Portanto, é possível que nossos achados sejam válidos especialmente para pacientes que desenvolveram alterações de personalidade do tipo apático após TCE grave.

Uma vez que a intervenção de profissionais como fisioterapeutas, psicólogos e terapeutas ocupacionais pode auxiliar o paciente em sua recuperação (Wrona 2010), favorecendo não só o retorno às suas atividades laborais, mas também às demais atividades sociais (Shames, Treger et al. 2007), nossos resultados podem ter sido influenciados por esse fator de confusão, já que não coletamos informações sobre histórico de tratamento de reabilitação no período pós TCE.

## VI CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES

Nesse estudo, alterações de personalidade pós TCE grave estiveram associadas de forma significativa e independente ao não retorno ao trabalho cerca de 18 meses após o trauma. A duração do PTA pode ser um dado clínico útil para identificar indivíduos em risco de desenvolver alterações de personalidade, especialmente se avaliados de forma prospectiva.

As alterações de personalidade apresentadas pelos indivíduos vítimas de TCE grave podem ser decorrentes do prejuízo cognitivo global consequente à gravidade do trauma. Alterações de personalidade e prejuízo cognitivo seriam, como discutido no estudo de Tate (1999), “dois lados da mesma moeda” (Tate 1999). A quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, DSM-5, lançada em Maio de 2013, vai ao encontro desse entendimento uma vez que reclassifica as alterações comportamentais devido a um traumatismo crânio-encefálico como “*major or mild neurocognitive disorder due to traumatic brain injury (NCD due to TBI) with behavioral disturbance*” (American Psychiatric Association 2013).

A detecção precoce de indivíduos sob risco de desenvolverem alterações de personalidade, por meio da avaliação prospectiva do PTA com instrumentos como a *Galveston Orientation and Amnesia Test* (GOAT, Levin 1979) ou a *Orientation Log* (O-Log; Jackson, 1998), poderia auxiliar não só no planejamento familiar e dos serviços de saúde, como também no direcionamento de intervenções específicas e precoces com o objetivo de atenuar o déficit cognitivo em instalação. A importância da intervenção precoce é corroborada pelo fato de que a grande maioria dos pacientes, quando retornam ao trabalho após o TCE grave, o faz no primeiro ano pós trauma. Apenas uma pequena parcela no segundo ano e uma parcela ainda menor a partir de então (Groswasser, Melamed et al. 1999). A “vantagem” no caso de vítimas de TCE grave, diferente de outras doenças cujo comprometimento cognitivo também é uma das características mais debilitantes, como Doença de Alzheimer ou Demência na Doença de Parkinson, é que, nesse caso, sabemos o exato momento do início do processo patológico. As intervenções com o intuito de alterar o curso do déficit cognitivo, provavelmente um dos principais responsáveis pelas alterações de personalidade, se justificam não só pelo impacto psicossocial associado ao retorno ao trabalho, mas também porque esse diagnóstico tem sido considerado como um dos principais preditores de sobrecarga familiar pós TCE (Yeates, Gracey et al. 2008). Uma característica dessas

alterações é a perda do “*insight*” do paciente em relação a elas, ou seja, o indivíduo pode ser incapaz de reconhecer que seu comportamento está diferente, contrastando com a impressão dos familiares, agravando ainda mais a sobrecarga e o sofrimento dos cuidadores (Hart, Sherer et al. 2004; McAllister 2008).

Dentre as intervenções precoces que poderiam ser empregadas com o intuito de atenuar o déficit cognitivo posterior ao TCE grave estão a estimulação magnética transcraniana (Schiff, Giacino et al. 2007; Miniussi and Rossini 2011), a estimulação contínua direta transcraniana (Kang, Kim et al. 2012) e a estimulação cerebral profunda (Lee, Gurkoff et al. 2013). De acordo com Villamar e cols. (2011), a recuperação aguda da função cerebral após o TCE inclui três estágios: ativação da reparação celular, a qual ocorre principalmente nas primeiras três semanas; plasticidade celular e por último plasticidade anatômica, a qual inclui a formação de novas conexões. Após a fase aguda, plasticidade e remielinização são os fatores principais e ocorrem principalmente nos primeiros três meses seguintes ao trauma. Métodos de estimulação cerebral podem suprimir processos patológicos mal adaptativos e reforçar outros favoráveis, levando a uma recuperação das funções cognitivas e motoras e ajudando a reduzir sequelas incapacitantes (Villamar, Santos Portilla et al. 2012). Apesar do dano cerebral subsequente a um TCE grave, as áreas cerebrais preservadas após o trauma podem ser úteis para futuras intervenções. Schiff e cols. (2007) avaliaram um paciente submetido a implante bilateral de eletrodos no tálamo central devido a estado de consciência mínimo após um TCE grave. Após seguimento e avaliações comportamentais incluindo reatividade a estímulos, comunicação e aspectos motores em estados *on* e *off* da estimulação, os autores verificaram uma melhora nas escalas de avaliação da resposta a estímulos e em alguns comportamentos motores (controle dos membros e deglutição), sugerindo ativação direta do córtex frontal e gânglios da base e indiretamente em áreas associadas à regulação do controle executivo, memória de trabalho, atenção seletiva e vigilância (Schiff, Giacino et al. 2007). Em um estudo com ratos submetidos a um modelo de traumatismo craniano do tipo percussão lateral por fluido, Lee e cols. (2013) avaliaram tarefas de memória e aprendizagem espacial após estimulação cerebral profunda em núcleo septal medial. Nesse estudo, os autores encontraram que estimulação profunda com frequência do tipo theta em núcleo septal medial aplicada antes dos testes cognitivos resultou em melhora significativa da memória de trabalho espacial. A hipótese levantada pelos autores é que os benefícios da estimulação elétrica no desempenho cognitivo se

dariam pela redução da perda neuronal no hipocampo após o trauma. Outro mecanismo possível seria o aumento da atividade metabólica celular devido à estimulação, aumentando a atividade neuronal e, assim, o desempenho cognitivo (Lee, Gurkoff et al. 2013).

Estimulação cerebral não invasiva inclui estimulação magnética transcraniana repetitiva e estimulação craniana por corrente contínua. Considerando o processo fisiopatológico presente na fase aguda do TCE, o qual pode contribuir para o desenvolvimento de déficits cognitivos, as técnicas de estimulação cerebral não invasiva podem ser benéficas devido à inibição da atividade glutamatérgica já demonstrada em modelos animais (Yue, Xiao-Lin et al. 2009), além de interferir na resolução do estresse oxidativo associado ao trauma (Tasset, Drucker-Colin et al. 2010; Villamar, Santos Portilla ET al. 2012). Possíveis benefícios dos métodos de estimulação não invasivos na reabilitação cognitiva de pacientes vítimas de TCE são abrangentes e incluem domínios como linguagem, atenção, memória e funções executivas (Miniussi, Cappa et al. 2008).

Assim, pacientes vítimas de TCE grave, cujo tempo prolongado de PTA avaliado prospectivamente sugerisse maior chance de alterações de personalidade, as quais estão intimamente relacionadas a déficits cognitivos e associadas ao não retorno ao trabalho, poderiam ser beneficiados com a intervenção precoce de estimulação cerebral não invasiva, no sentido de atenuar tais prejuízos cognitivos, possivelmente adquiridos em virtude das lesões primárias e secundárias causadas pelo trauma.

Em resumo:

- Principais resultados:
  1. Diagnóstico de alterações de personalidade associados de forma independente ao não retorno ao trabalho.
  2. PTA como associado de forma independente ao diagnóstico de alterações de personalidade.
  
- Hipótese a ser confirmada:
  1. Déficit cognitivo é o principal responsável pelas alterações de personalidade em pacientes vítimas de TCE grave.

- Implicações:

1. Possibilidade de detecção precoce de indivíduos sob risco de alterações de personalidade pela avaliação prospectiva do PTA.
2. Orientação à família e serviços de saúde.
3. Intervenção precoce para prevenção e reabilitação cognitiva.

- Perspectivas:

1. Avaliar desempenho cognitivo de pacientes vítimas de TCE grave com e sem diagnóstico de alterações de personalidade.
2. Avaliar a associação do déficit cognitivo e retorno ao trabalho.
3. Avaliação quantitativa de características de personalidade.
4. Avaliação prospectiva do PTA.
5. Considerar intervenção com métodos de estimulação cerebral não invasiva em um estágio precoce pós TCE grave.
6. Estimular políticas públicas de incentivo ao acesso a programas de reabilitação e reinserção ao mercado de trabalho de pacientes vítimas de TCE grave.



## VII REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alonso, J., M. Petukhova, et al. (2011). "Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys." *Mol Psychiatry*16(12): 1234-46.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, text revision*. Washington, D. C., American Psychiatric Association.

Arciniegas, D. B. (2013). *Medical Evaluation. Management of adults with traumatic brain injury*. D. B. Arciniegas, N. D. Zasler, R. D. Vanderploeg and M. S. Jaffe. Washington, DC., American Psychiatric Publishing.

Arciniegas, D. B., K. L. Frey, et al. (2013). *Cognitive impairments. Management of adults with traumatic brain injury*. D. B. Arciniegas, N. D. Zasler, R. D. Vanderploeg and M. S. Jaffe. Washington, DC., American Psychiatric Publishing.

Ardolino, A., G. Sleat, et al. (2012). "Outcome measurements in major trauma--results of a consensus meeting." *Injury*43(10): 1662-6.

Becker, A. E. and A. Kleinman (2013). "Mental health and the global agenda." *N Engl J Med*369(1): 66-73.

Benedictus, M. R., J. M. Spikman, et al. (2010). "Cognitive and behavioral impairment in traumatic brain injury related to outcome and return to work." *Arch Phys Med Rehabil*91(9): 1436-41.

Bigler, E. D. and W. L. Maxwell (2013). *Overview of Traumatic Brain Injury. Management of adults with traumatic brain injury*. D. B. Arciniegas, N. D. Zasler, R. D. Vanderploeg and M. S. Jaffe. Washington, DC., American Psychiatric Publishing.: 4.

Bjorkdahl, A. (2010). "The return to work after a neuropsychological programme and prognostic factors for success." *Brain Inj*24(9): 1061-9.

Botega, N., M. Ponde, et al. (1998). "Validação da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) em pacientes epiléticos ambulatoriais." *J Bras Psiquiatr*47(6): 285-9.

Brown, A. W., J. F. Malec, et al. (2010). "Predictive utility of weekly post-traumatic amnesia assessments after brain injury: A multicentre analysis." *Brain Inj*24(3): 472-8.

Bruns, J., Jr. and W. A. Hauser (2003). "The epidemiology of traumatic brain injury: a review." *Epilepsia*44 Suppl 10: 2-10.

Bryant, R. A., M. L. O'Donnell, et al. (2010). "The Psychiatric Sequelae of Traumatic Injury." *Am J Psychiatry*.

Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2013). "Injury Prevention and Control: Traumatic Brain Injury." Retrieved 01.08, 2013, from <http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/>.

Ciconelli, R. M., M. B. Ferraz, et al. (1999). "Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36)." *Rev Bras Reumatol*39(3): 143-50.

Cifu, D. X., L. Keyser-Marcus, et al. (1997). "Acute predictors of successful return to work 1 year after traumatic brain injury: a multicenter analysis." *Arch Phys Med Rehabil*78(2): 125-31.

Corrigan, J. D., C. Harrison-Felix, et al. (2003). "Systematic bias in traumatic brain injury outcome studies because of loss to follow-up." *Arch Phys Med Rehabil*84(2): 153-60.

Corrigan, J. D., A. W. Selassie, et al. (2010). "The epidemiology of traumatic brain injury." *J Head Trauma Rehabil*25(2): 72-80.

Dawson, D. R., B. Levine, et al. (2004). "Acute predictors of real-world outcomes following traumatic brain injury: a prospective study." *Brain Inj*18(3): 221-38.

de Oliveira Corrêa, A. C. (2008). *Neuropsicologia da memória e sua avaliação. Neuropsicologia, teoria e prática*. D. Fuentes, L. F. Malloy-Diniz, C. H. P. Camargo and R. M. Cosenza. Porto Alegre., Artmed.: 168-185.

Dean, A. G., K. M. Sullivan, et al. (2011). "OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 2.3.1." Retrieved 2013.06.03.

Demyttenaere, K., R. Bruffaerts, et al. (2004). "Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys." *JAMA*291(21): 2581-90.

Diaz, A. P., M. L. Schwarzbald, et al. (2011). "Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury - a prospective study." *J Neurotrauma*.

- Dikmen, S., J. Machamer, et al. (1993). "Psychosocial outcome in patients with moderate to severe head injury: 2-year follow-up." *Brain Inj*7(2): 113-24.
- Feigin, V. L., A. Theadom, et al. (2013). "Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study." *Lancet Neurol*12(1): 53-64.
- First, M., R. Spitzer, et al. (1996). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinical Version (SCID-CV)*. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Gentleman, S. M., P. D. Leclercq, et al. (2004). "Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury." *Forensic Sci Int*146(2-3): 97-104.
- Golden, Z. and C. J. Golden (2003). "Impact of brain injury severity on personality dysfunction." *Int J Neurosci*113(5): 733-45.
- Green, R. E., B. Colella, et al. (2008). "Prediction of return to productivity after severe traumatic brain injury: investigations of optimal neuropsychological tests and timing of assessment." *Arch Phys Med Rehabil*89(12 Suppl): S51-60.
- Groswasser, Z., S. Melamed, et al. (1999). "Return to work as an integrative outcome measure following traumatic brain injury." *Neuropsychological Rehabilitation*.9(3/4): 493-504.
- Guilfoyle, M. R., H. M. Seeley, et al. (2010). "Assessing Quality of Life Following Traumatic Brain Injury: Examination of the Short Form 36 Health Survey." *J Neurotrauma*.
- Gullo, J. D., M. M. Bertotti, et al. (2010). "Hospital Mortality of Patients with Severe Traumatic Brain Injury is Associated with Serum PTX3 Levels." *Neurocrit Care*.
- Gustavsson, A., M. Svensson, et al. (2011). "Cost of disorders of the brain in Europe 2010." *Eur Neuropsychopharmacol*21(10): 718-79.
- Hagen, C., D. Malkus, et al. (1979). *Levels of cognitive functioning*. Downey, CA.
- Hart, T., M. Sherer, et al. (2004). "Awareness of behavioral, cognitive, and physical deficits in acute traumatic brain injury." *Arch Phys Med Rehabil*85(9): 1450-6.
- Holtslag, H. R., M. W. Post, et al. (2007). "Return to work after major trauma." *Clin Rehabil*21(4): 373-83.

- Humphrey, M. and M. Oddy (1980). "Return to work after head injury: a review of post-war studies." *Injury*12(2): 107-14.
- Iwata, A., X. H. Chen, et al. (2002). "Long-term accumulation of amyloid-beta in axons following brain trauma without persistent upregulation of amyloid precursor protein genes." *J Neuropathol Exp Neurol*61(12): 1056-68.
- Jiang, J. Y., G. Y. Gao, et al. (2002). "Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury." *J Neurotrauma*19(7): 869-74.
- Johansson, U. and K. Tham (2006). "The meaning of work after acquired brain injury." *Am J Occup Ther*60(1): 60-9.
- Jorge, R. E., R. G. Robinson, et al. (2004). "Major depression following traumatic brain injury." *Arch Gen Psychiatry*61(1): 42-50.
- Kang, E. K., D. Y. Kim, et al. (2012). "Transcranial direct current stimulation of the left prefrontal cortex improves attention in patients with traumatic brain injury: a pilot study." *J Rehabil Med*44(4): 346-50.
- Keyser-Marcus, L. A., J. C. Bricout, et al. (2002). "Acute predictors of return to employment after traumatic brain injury: a longitudinal follow-up." *Arch Phys Med Rehabil*83(5): 635-41.
- Koizumi, M. S., M. L. Lebrao, et al. (2000). "[Morbidity and mortality due to traumatic brain injury in Sao Paulo City, Brazil, 1997]." *Arq Neuropsiquiatr*58(1): 81-9.
- Koponen, S., T. Taiminen, et al. (2002). "Axis I and II psychiatric disorders after traumatic brain injury: a 30-year follow-up study." *Am J Psychiatry*159(8): 1315-21.
- Kraus, J., K. Schaffer, et al. (2005). "Physical complaints, medical service use, and social and employment changes following mild traumatic brain injury: a 6-month longitudinal study." *J Head Trauma Rehabil*20(3): 239-56.
- Langlois, J. A., W. Rutland-Brown, et al. (2006). "The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview." *J Head Trauma Rehabil*21(5): 375-8.
- Langlois, J. A. and R. W. Sattin (2005). "Traumatic brain injury in the United States: research and programs of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)." *J Head Trauma Rehabil*20(3): 187-8.

- Lee, D. J., G. G. Gurkoff, et al. (2013). "Medial septal nucleus theta frequency deep brain stimulation improves spatial working memory after traumatic brain injury." *J Neurotrauma*30(2): 131-9.
- Lemogne, C., P. Piolino, et al. (2006). "Episodic autobiographical memory in depression: Specificity, autoeic consciousness, and self-perspective." *Conscious Cogn*15(2): 258-68.
- Levin, H. S., W. M. High, et al. (1987). "The neurobehavioural rating scale: assessment of the behavioural sequelae of head injury by the clinician." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*50(2): 183-93.
- Lezak, M. D. (1995). *Brain damage and organicity. Neuropsychological Assessment.*, Oxford University Press.
- Lezak, M. D. (1995). *Head trauma. Neuropsychological Assessment.*, Oxford University Press.
- Lezak, M. D. (1995). *Personality/Emotionality variables. Neuropsychological Assessment.*, Oxford University Press.
- Lippert-Gruner, M., R. Lefering, et al. (2007). "Functional outcome at 1 vs. 2 years after severe traumatic brain injury." *Brain Inj*21(10): 1001-5.
- Maas, A. I., C. L. Harrison-Felix, et al. (2011). "Standardizing data collection in traumatic brain injury." *J Neurotrauma*28(2): 177-87.
- Markowitsch, H. J. and A. Staniloiu (2010). "Memory, autoeic consciousness, and the self." *Conscious Cogn*20(1): 16-39.
- Markowitsch, H. J. and A. Staniloiu (2012). "Amnesic disorders." *Lancet*380(9851): 1429-40.
- Marmarou, A., J. Lu, et al. (2007). "IMPACT database of traumatic brain injury: design and description." *J Neurotrauma*24(2): 239-50.
- Marquez de la Plata, C. D., T. Hart, et al. (2008). "Impact of age on long-term recovery from traumatic brain injury." *Arch Phys Med Rehabil*89(5): 896-903.
- Marshall, L. F., S. B. Marshall, et al. (1992). "The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography." *J Neurotrauma*9 Suppl 1: S287-92.
- Martins, E. T., M. N. Linhares, et al. (2009). "Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianopolis City." *J Trauma*67(1): 85-90.

- Masini, M. (1994). "Epidemiological study of head injuries in the Federal District of Brazil." *J Bras Neurocirurg*5: 61-8.
- Max, J. E., H. S. Levin, et al. (2006). "Predictors of personality change due to traumatic brain injury in children and adolescents six to twenty-four months after injury." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*18(1): 21-32.
- McAllister, T. W. (2008). "Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: evaluation and management." *World Psychiatry*7(1): 3-10.
- McCrimmon, S. and M. Oddy (2006). "Return to work following moderate-to-severe traumatic brain injury." *Brain Inj*20(10): 1037-46.
- McMillan, T. M., E. L. Jongen, et al. (1996). "Assessment of post-traumatic amnesia after severe closed head injury: retrospective or prospective?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry*60(4): 422-7.
- Menon, D. K., K. Schwab, et al. (2010). "Position statement: definition of traumatic brain injury." *Arch Phys Med Rehabil*91(11): 1637-40.
- Miniussi, C., S. F. Cappa, et al. (2008). "Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation." *Brain Stimul*1(4): 326-36.
- Miniussi, C. and P. M. Rossini (2011). "Transcranial magnetic stimulation in cognitive rehabilitation." *Neuropsychol Rehabil*21(5): 579-601.
- Nagamoto-Combs, K., D. W. McNeal, et al. (2007). "Prolonged microgliosis in the rhesus monkey central nervous system after traumatic brain injury." *J Neurotrauma*24(11): 1719-42.
- Narayan, R. K., M. E. Michel, et al. (2002). "Clinical trials in head injury." *J Neurotrauma*19(5): 503-57.
- Nolan, S. (2005). "Traumatic brain injury: a review." *Crit Care Nurs Q*28(2): 188-94.
- Peek-Asa, C., D. McArthur, et al. (2001). "Early predictors of mortality in penetrating compared with closed brain injury." *Brain Inj*15(9): 801-10.
- Pelegrin-Valero, C. A., R. Gomez-Hernandez, et al. (2001). "[Nosologic aspects of personality change due to head trauma]." *Rev Neurol*32(7): 681-7.
- Ponsford, J., K. Draper, et al. (2008). "Functional outcome 10 years after traumatic brain injury: its relationship with demographic, injury

severity, and cognitive and emotional status." *J Int Neuropsychol Soc*14(2): 233-42.

Ponsford, J. L., J. H. Olver, et al. (1995). "Prediction of employment status 2 years after traumatic brain injury." *Brain Inj*9(1): 11-20.

Prigatano, G. P. (1992). "Personality disturbances associated with traumatic brain injury." *J Consult Clin Psychol*60(3): 360-8.

Purves, D., G. J. Augustine, et al. (2012). *Memory. Neuroscience. D.* Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick et al. Massachusetts, USA., Sinauer Associates, Inc.

Rao, V., J. R. Spiro, et al. (2008). "Clinical correlates of personality changes associated with traumatic brain injury." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*20(1): 118-9.

Roberts, A. H. (1976). "Long-term prognosis of severe accidental head injury." *Proc R Soc Med*69(2): 137-40.

Roozenbeek, B., A. I. Maas, et al. (2013). "Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury." *Nat Rev Neurol*9(4): 231-6.

Ruff, R. M., L. F. Marshall, et al. (1993). "Predictors of outcome following severe head trauma: follow-up data from the Traumatic Coma Data Bank." *Brain Inj*7(2): 101-11.

Russel, W. R. (1932). "Cerebral involvement in head injury. A study based on the examination of two hundred cases." *Brain*55: 549-603.

Russell, W. R. and A. Smith (1961). "Post-traumatic amnesia in closed head injury." *Arch Neurol*5: 4-17.

Saunders, S. L. and B. Nedelec (2013). "What Work Means to People with Work Disability: A Scoping Review." *J Occup Rehabil.*

Schiff, N. D., J. T. Giacino, et al. (2007). "Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury." *Nature*448(7153): 600-3.

Schwarzbold, M., A. Diaz, et al. (2008). "Psychiatric disorders and traumatic brain injury." *Neuropsychiatr Dis Treat*4(4): 797-816.

Selassie, A. W., M. L. McCarthy, et al. (2005). "Risk of posthospitalization mortality among persons with traumatic brain injury, South Carolina 1999-2001." *J Head Trauma Rehabil*20(3): 257-69.

- Setnik, L. and J. J. Bazarian (2007). "The characteristics of patients who do not seek medical treatment for traumatic brain injury." *Brain Inj*21(1): 1-9.
- Shames, J., I. Treger, et al. (2007). "Return to work following traumatic brain injury: trends and challenges." *Disabil Rehabil*29(17): 1387-95.
- Sigurdardottir, S., N. Andelic, et al. (2009). "Cognitive recovery and predictors of functional outcome 1 year after traumatic brain injury." *J Int Neuropsychol Soc*15(5): 740-50.
- Smith, K. (2011). "Trillion-dollar brain drain." *Nature*478(7367): 15.
- Symonds, C. P. (1928). "Observations on THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CEREBRAL STATES CONSEQUENT UPON HEAD INJURIES." *Br Med J*2(3540): 829-32.
- Symonds, C. P. (1937). "Mental Disorder Following Head Injury: (Section of Psychiatry)." *Proc R Soc Med*30(9): 1081-94.
- Tasset, I., R. Drucker-Colin, et al. (2010). "Antioxidant-like effects and protective action of transcranial magnetic stimulation in depression caused by olfactory bulbectomy." *Neurochem Res*35(8): 1182-7.
- Tate, R. L. (1999). "Executive dysfunction and characterological changes after traumatic brain injury: two sides of the same coin?" *Cortex*35(1): 39-55.
- Tavares, M. (1996). *Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV: Transtornos do Eixo I Edição para Pacientes (SCID-I/P 2.0)*. Instituto de Psicologia. Brasília, Universidade de Brasília.
- Teasdale, G. and B. Jennett (1974). "Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale." *Lancet*2(7872): 81-4.
- van der Naalt, J., A. H. van Zomeren, et al. (1999). "One year outcome in mild to moderate head injury: the predictive value of acute injury characteristics related to complaints and return to work." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*66(2): 207-13.
- van Velzen, J. M., C. A. van Bennekom, et al. (2009). "Prognostic factors of return to work after acquired brain injury: a systematic review." *Brain Inj*23(5): 385-95.
- Viana, M. C. and L. H. Andrade (2012). "Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the Sao Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the Sao Paulo Megacity Mental Health Survey." *Rev Bras Psiquiatr*34(3): 249-60.



Villamar, M. F., A. Santos Portilla, et al. (2012). "Noninvasive brain stimulation to modulate neuroplasticity in traumatic brain injury." *Neuromodulation*15(4): 326-38.

Walker, W. C., J. H. Marwitz, et al. (2006). "Occupational categories and return to work after traumatic brain injury: a multicenter study." *Arch Phys Med Rehabil*87(12): 1576-82.

Ware, J. E., Jr. and C. D. Sherbourne (1992). "The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection." *Med Care*30(6): 473-83.

Wilson, J. T., G. M. Teasdale, et al. (1994). "Post-traumatic amnesia: still a valuable yardstick." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*57(2): 198-201.

Wrona, R. M. (2010). "Disability and return to work outcomes after traumatic brain injury: results from the Washington State Industrial Insurance Fund." *Disabil Rehabil*32(8): 650-5.

Xiong, Y., A. Mahmood, et al. (2013). "Animal models of traumatic brain injury." *Nat Rev Neurosci*14(2): 128-42.

Yeates, G. N., F. Gracey, et al. (2008). "A biopsychosocial deconstruction of "personality change" following acquired brain injury." *Neuropsychol Rehabil*18(5-6): 566-89.

Yue, L., H. Xiao-Lin, et al. (2009). "The effects of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain." *Brain Res*.

Zigmond, A. S. and R. P. Snaith (1983). "The hospital anxiety and depression scale." *Acta Psychiatr Scand*67(6): 361-70.



## VIII APÊNDICES

### 8.1. ARTIGO ACEITO

#### **PERSONALITY CHANGES AND RETURN-TO-WORK AFTER SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY: A PROSPECTIVE STUDY.**

\* DIAZ AP, \* SCHWARZBOLD ML, DE OLIVEIRA THAIS ME, CAVALLAZZI GG, SCHMOELLER R, NUNES JC, HOHL A, GUARNIERI R, LINHARES MN, WALZ R.

\* These authors contributed equally to this work.

(Published in: Rev Bras Psiquiatr 2013;x(x):x-x)

**Decision Letter (RBP-2013-OA-1303.R1)**

**From:** quevedo@unesoc.net  
**To:** topopaim@hotmail.com  
**CC:**  
**Subject:** Revista Brasileira de Psiquiatria - Decision on Manuscript ID RBP-2013-OA-1303.R1  
**Body:** 27-Nov-2013

Dear Dr. Diaz:

We have completed our review of your manuscript "Personality changes and return-to-work after severe traumatic brain injury: a prospective study," and are pleased to accept it for publication in Revista Brasileira de Psiquiatria. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your contribution. We look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,  
 Dr. João Quevedo  
 Editor, Revista Brasileira de Psiquiatria  
 quevedo@unesoc.net

**Date Sent:** 27-Nov-2013

### **Abstract**

**Objective:** Evaluate predictors of not return to work (nRTW) among social, demographic, clinical and psychiatric variables after severe traumatic brain injury (TBI) in a cohort of Brazilian patients.

**Methods:** Prospective study. Forty-three community-dwelling individuals, attended at a Level 1 trauma center at the time of TBI, were evaluated 18 months after the trauma. Measures included Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) criteria for personality changes after TBI and Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) to assess psychiatric diagnosis;

Hospitalization variables: GCS, pupils examination, associated limbs trauma, Marshall CT Classification and glucose.

**Results:** After multiple logistic regression analysis, only the diagnosis of personality changes was found to be independently associated with nRTW with an adjusted OR of 10.92 ( $p= 0.02$ , 95% CI 1.41 – 84.28).

**Conclusions:** In this study, personality changes were an independent predictor of nRTW after severe TBI. Ways to predict risk factors associated with personality changes after severe brain injury could aid in identification early and effective interventions that permit the attenuation of the burden associated with this condition.

## INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) is worldwide public health problem due to high rates of incidence, mortality, and morbidity.<sup>1</sup> Among, working age men, who represent the highest risk group, traffic accidents and falls are responsible for almost 80% of TBI moderate/severe.<sup>2, 3</sup> Morbidity associated with severe TBI is highly prevalent and may result in long-term disability, family and public burden<sup>4</sup>.

The direct and indirect costs of TBI, likely underestimated, are estimated in 20 billion Euros per year in Europe.<sup>5</sup> Sixty per cent of these costs are due to indirect costs (i.e. lost production due to work absence or early retirement) which are higher than the total costs (direct and indirect) of disorders of the brain as Epilepsy, brain tumor and Parkinson's Disease. Approximately 50% of the total costs of brain trauma are due to severe TBI.<sup>6</sup>

Return to a competitive work is an important outcome to be evaluated following severe TBI, not only due to the costs associated with work incapacity, but also because work activity is associated with social integration, self-esteem reinforcement and health quality of life perception.<sup>7</sup>

According to a systematic review, 60% of victims of TBI do not return to laboral activities.<sup>8</sup> Among the factors associated with not return-to-work (nRTW) after TBI, older age has been found to be a predictor,<sup>9</sup> as well as more days of hospitalization,<sup>10</sup> higher injury severity, lower physical functioning,<sup>11</sup> litigation,<sup>12</sup> poor cognitive performance<sup>13</sup> and higher duration of post-traumatic amnesia (PTA).<sup>14</sup> Psychiatric disorders and cognitive and behavioral impairments are frequent and may have a notable effect on quality of life after severe TBI<sup>15, 16</sup> as well as an association with nRTW work after the injury.<sup>12, 13</sup> In most cases, RTW occurs within the first year after the TBI.<sup>7</sup>

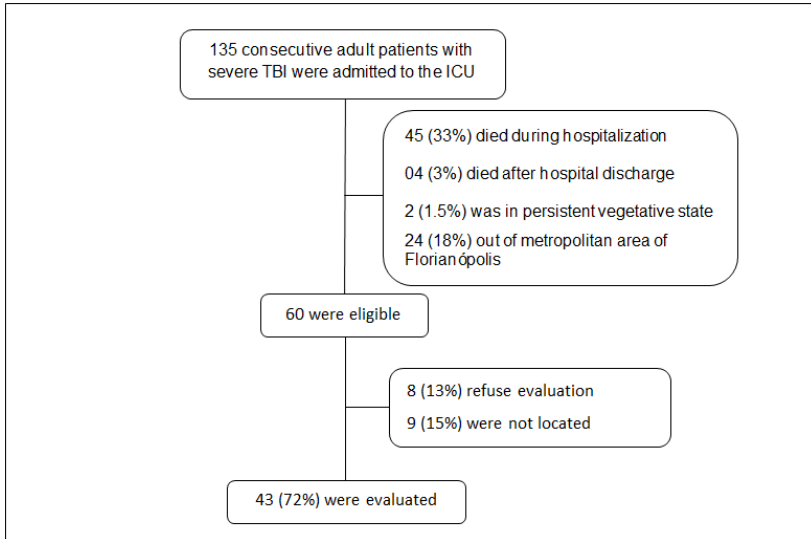
A lack of epidemiologic studies on TBI is apparent in Brazil, where an estimated annual incidence of 341 cases per 100,000 habitants was reported.<sup>17</sup> Additionally, Koizumi et al. (2000) found an annual inpatient admission due to TBI of 0.36 per 1,000 habitants for the city of São Paulo,<sup>18</sup> with the majority of them being within working ages.

The objective of the present study was to evaluate predictors of nRTW among social, demographic, clinical and psychiatric variables after severe traumatic brain injury (TBI) in a cohort of Brazilian patients.

## **METHODS**

### **Study sample**

Community-dwelling individuals attended at the Governador Celso Ramos Hospital, a Level 1 trauma center, at the time of TBI. The hospital assists a population of approximately 800,000 inhabitants of the Florianópolis metropolitan area, Santa Catarina State, Brazil. From May 2006 until March 2011, 135 consecutive patients living in the Florianópolis metropolitan region were admitted to the intensive care unit (ICU) with severe TBI. Forty five (33%) died during hospitalization, four (3%) died after hospital discharge and two (1.5%) remained in a persistent vegetative state after hospitalization. Among the 60 patients eligible, 43 (72%) completed psychiatric and health related quality of life (HRQOL) assessment (Figure. 1). The study protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Written informed consent was obtained from relatives and patients. Psychiatric interviews were performed an average of 17.8 months after TBI ( $\pm 5.7$  standard deviations), between June 2008 and May 2012. The inclusion criteria were as follows: (1) patients with severe TBI as defined by admission Glasgow Coma Scale (GCS) score 8 or lower; (2) 16 years of age or older at the time of injury; and (3) resident of the Florianópolis metropolitan area. Victims of gunshot injuries were excluded from the study because the different injury mechanisms involved and small number of cases



## Measures

### *Psychiatric assessment*

Patients were interviewed at the outpatient clinic of the university hospital by two board certified psychiatrists (A.P.D. and M.L.S.) blinded to all hospitalization variables. Interviews were carried out in two 1.5 h sessions with a 30 min break. Additionally, all interviews were conducted with a patient relative present, most often the parents or a close relative, who provided additional information necessary for a more complete and reliable data collection. Due to the lengthy time of the evaluations, patients and their relatives were advised they could request a break at any point during the interview. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)<sup>19</sup> cross-culturally translated and validated in Brazil<sup>20</sup> was applied to assess Axis I psychiatric diagnosis. Personality changes, that do not have a diagnosis covered by the SCID-I, were determined using criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR).<sup>21</sup> Panic disorder, obsessive-compulsive disorder, generalized anxiety disorder and post-traumatic anxiety disorder were all grouped as a dichotomous variable “Anxiety disorder”. Also aiming a dimensional approach, depressive and anxiety symptoms were quantified using the validated Brazilian version of the Hospital

Anxiety and Depression Scale (HADS).<sup>22</sup> The HADS is an instrument used to measure depression and anxiety in patients with general medical conditions.<sup>23</sup> Personality changes due to a general medical condition is a diagnosis distinct from “personality disorders,” and “is characterized by a marked change in personality style and traits from a previous level of functioning. Patients must show evidence of a causative organic factor antedating the onset of the personality change”.<sup>24</sup> This diagnosis was assessed mainly using information gained from the relative during the interview. Thus, for this study, “personality changes” is considered to be personality changes in general, more specifically due to a severe head trauma.

### *Covariates*

Hospitalization variables were collected prospectively at admission and include: Coma Glasgow scale, pupils examination, associated limbs trauma, Marshall computed tomography CT Classification and glucose. These variables were chosen due to their association with worse outcome in previous studies of our group.<sup>3, 16, 25</sup> We also evaluated if there was a difference in returning to work between those in use of psychotropic medications at the time of evaluation and those who were not. Information about post-traumatic seizures was collected from the patient or their caregiver.

Socio-demographic variables included gender, age and years of education at the moment of trauma and marital status and litigation at the psychiatric evaluation. Years of education were also categorized based on the low mean of formal education of our sample (10 years with a SD of 4.8 years) and according to the educational system division in our country: 0-4 years of education – the first phase of basic school; 5-8 years of education – the second phase of basic school; and more than 8 years of education corresponding to at least an incomplete high school education level. As a person does not necessarily work in a job suitable for their formal education, we also included a variable categorized as low or medium/superior education required for the work exercised before TBI. “Medium/Superior work education required” was considered when the previous job of the patients required at least a technical knowledge. Two university students were considered as having a “medium/superior work education required”. Litigation was considered when the patient was covered by a financial security social system due to medical reasons or with judicial issues related to the accident.

PTA was evaluated retrospectively at the moment of psychiatry evaluation. A validated assessment<sup>26</sup> was applied which was conducted by asking the patients which and when was their first declarative memory of facts or events that they can recall after the TBI. General medical disease was considered positive if the patient reported any chronic medical condition at the time of evaluation. Physical functioning was evaluated based on three of the eight domains of the Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36).<sup>27</sup> This instrument assesses quality of life factors, including physical functioning, role limitations related to physical health and bodily pain.

The participants were asked about the type of the job exercised at the time of brain injury and at evaluation. RTW was considered if the person was in a competitive job at evaluation (18 months after the TBI), independently if full or part-time.

### **Statistical analysis**

A series of univariate analysis were conducted to determine predictors of nRTW among demographic, social, clinical and psychiatric variables. Continuous variables were analyzed by Student's *t* test or Mann-Whitney test depending if the distributions violated assumptions for parametric testing determined by One-Sample Kolmogorov-Smirnov test. Categorical variables were analyzed by binary logistic regression. The magnitude of the association between nRTW and the independent variables was measured by the crude odds ratio (Crude OR) and respective 95% confidence interval (CI). Thereafter, we performed a multivariable logistic regression including only the variables associated with nRTW with a "p" level < 0.20 in the univariate analysis. The magnitude of the association between nRTW and the associated variables was measured by the adjusted odds ratio (Adjusted OR) and respective 95% confidence interval (CI). In the final model of multivariable logistic regression analysis, "p" value lower than 0.05 was considered significant. Hosmer-Lemeshow goodness of fit test was applied to verify the extent to which the model provides better fit than a null model with no predictors. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 (Chicago, IL) and OpenEpi version 2.3.1.

### **RESULTS**

Seventeen patients (39.5%) were victims of motorcycle accident, 10 (23.2%) of automobile accident, three (7%) of aggression,



seven (16.3%) of falls, three (7%) of running over and one patient was victim of bicycle accident (2.3%). For two patients we have no information about the TBI cause. Table 1 shows the variable distribution of the evaluated eligible patients and the statistical analysis related to the study association between independent variables and the outcome. The mean age at the trauma was 31 (SD  $\pm$  12) years and more than 80% of the patients were male.

Table 1: Socio-demographics, psychiatric, clinical and physical health variables associated to non-return to work 18 months after severe traumatic brain injury.

Variables	All	Return-to-work		Unadjusted OR (95% CI)	P value
	Patients N = 43 (%)	Yes n = 27 (63%)	Not n = 16 (37%)		
<b>SOCIO- DEMOGRAPHIC</b>					
<b>Gender</b>					
Female	7 (16.3)	6 (85.7)	1 (14.3)	1.0	
Male	36 (83.7)	21 (58.3)	15 (41.7)	4.29 (0.5 – 39.4)	0.20
<b>Age (years)</b>					
Mean ( $\pm$ SD)	31.16 ( $\pm$ 11.9)	30.30 ( $\pm$ 12.3)	32.63 ( $\pm$ 11.5)	NA	0.54
<b>Years of education</b>					
More than 8 years	29 (67.4)	21 (72.4)	8 (27.6)	1.0	
Between 5 and 8 years	7 (16.3)	4 (57.1)	3 (42.9)	1.97 (0.4 – 10.8)	0.43
Up to 4 years	7 (16.3)	2 (28.6)	5 (71.4)	6.56 (1.0 – 40.9)	0.04
<b>Marital status</b>					
Married	19 (44.2)	12 (63.2)	7 (36.8)	1.0	
Single	24 (55.8)	15 (62.5)	9 (37.5)	1.03 (0.3 – 3.6)	0.96
<b>Required work education<sup>a</sup></b>					
Low	22 (53.7)	14 (63.6)	8 (36.4)	1.0	
Medium/Superior	19 (46.3)	11 (57.9)	8 (42.1)	1.27 (0.4 – 4.5)	0.71

Variables	All	Return-to-work		Unadjusted OR (95% CI)	P value
	Patients N = 43 (%)	Yes n = 27 (63%)	Not n = 16 (37%)		
<b>Litigation<sup>b</sup></b>					
No	28 (66.7)	20 (71.4)	8 (28.6)	1.0	
Yes	14 (33.3)	6 (42.9)	8 (57.1)	3.34 (0.9 – 12.7)	0.08
<b>PSYCHIATRIC</b>					
<b>HADS<sup>b,f</sup></b>					
Mean (± SD)	10.12 (±8.1)	9.96 (±8.4)	10.40 (±7.8)	NA	0.87
<b>Depressive disorder<sup>f</sup></b>					
No	31 (72.1)	20 (64.5)	11 (35.5)	1.0	
Yes	12 (27.9)	7 (58.3)	5 (41.7)	1.30 (0.3 – 3.6)	0.96
<b>Personality changes<sup>f</sup></b>					
No	29 (67.4)	24 (82.8)	5 (17.2)	1.0	
Yes	14 (32.6)	3 (21.4)	11 (78.6)	17.60 (3.6 – 87.1)	< 0.0001
<b>Anxiety disorder<sup>f,g</sup></b>					
No	34 (79.1)	23 (67.6)	11 (32.4)	1	
Yes	9 (20.9)	4 (44.4)	5 (55.6)	2.61 (0.6 – 11.7)	0.21
<b>Alcohol/other drugs dependence<sup>f</sup></b>					
No	35 (81.4)	21 (60)	14 (40)	1.0	
Yes	8 (1.6)	6 (75)	2 (25)	0.50 (0.1 – 2.8)	0.43
<b>CLINICAL</b>					
<b>Post Traumatic Amnesia<sup>f</sup></b>					
Up to than one month	22 (51.2)	18 (81.8)	4 (18.2)	1.0	
More than one month	21 (48.8)	9 (42.9)	12 (57.1)	6 (1.50 – 24.0)	0.01
<b>Psychotropic medication in use</b>					
No	24 (55.8)	17 (70.8)	7 (29.2)	1.0	
Yes	19 (44.2)	10 (52.6)	9 (47.4)	2.19 (0.62 – 7.7)	0.22

Variables	All	Return-to-work		Unadjusted OR (95% CI)	<i>P</i> value
	Patients <i>N</i> = 43 (%)	Yes <i>n</i> = 27 (63%)	Not <i>n</i> = 16 (37%)		
<b>Post-traumatic seizures</b>					
No	29 (67.4)	19 (65.5)	10 (34.5)	1.0	
Yes	14 (32.3)	8 (57.1)	6 (42.9)	1.42 (0.39 – 5.26)	0.59
<b>Coma Glasgow Scale<sup>a,h</sup></b>					
7-8	15 (36.6)	9 (60)	6 (40)	1.0	
5-6	11 (26.8)	9 (81.8)	2 (18.2)	0.33 (0.1 – 2.1)	0.24
3-4	15 (36.6)	7 (46.7)	8 (53.3)	1.71 (0.4 – 7.3)	0.47
<b>Pupils<sup>a,h</sup></b>					
Isocorics	29 (70.7)	17 (58.6)	12 (41.4)	1.0	
Anisocorics	12 (29.3)	8 (66.7)	4 (33.3)	0.71 (0.17 – 2.9)	0.63
<b>General medical disease<sup>f</sup></b>					
No	30 (69.8)	21 (70)	9 (30)	1.0	
Yes	13 (30.2)	6 (46.2)	7 (53.8)	2.72 (0.7 – 10.4)	0.14
<b>Days of ITU<sup>b</sup></b>					
Mean ( $\pm$ SD)	11.83 ( $\pm$ 9.01)	11.89 ( $\pm$ 10.20)	11.73 ( $\pm$ 6.65)	NA	0.96
<b>Associated Limbs trauma<sup>c,g</sup></b>					
No	27 (67.5)	17 (63)	10 (37)	1.0	
Yes	13 (32.5)	8 (61.5)	5 (38.5)	1.06 (0.3 – 4.1)	0.93
<b>Marshall CT Classification<sup>d,h</sup></b>					
I – III	16 (43.2)	10 (62.5)	6 (37.5)	1.0	
IV – VII	21 (56.8)	13 (61.9)	8 (38.1)	1.03 (0.3 – 3.9)	0.97
<b>Glucose<sup>e,h</sup></b>					
Mean ( $\pm$ SD)	149.2 ( $\pm$ 40.3)	146.9 ( $\pm$ 32.5)	152.07 ( $\pm$ 49.6)	NA	0.72

---

**PHYSICAL HEALTH**


---

Variables	All	Return-to-work		Unadjusted OR (95% CI)	P value
	Patients N = 43 (%)	Yes n = 27 (63%)	Not n = 16 (37%)		
<b>SF-36 Physical functioning<sup>b,f</sup></b>					
IQ > 25 (good)	32 (76.2)	22 (68.8)	10 (31.2)	1.0	
IQ ≤ 25 (poor)	10 (23.8)	5 (50)	5 (50)	2.2 (0.5 – 9.4)	0.29
<b>SF-36 Physical role functioning<sup>b,h,i</sup></b>					
IQ > 25 (good)	24 (57.1)	19 (79.2)	5 (20.8)	1.0	
IQ ≤ 25 (poor)	18 (42.9)	8 (44.4)	10 (55.6)	4.75 (1.2 – 18.4)	0.02
<b>SF-36 Bodily pain<sup>b,f</sup></b>					
IQ > 25 (good)	32 (76.2)	22 (68.8)	10 (31.2)	1.0	
IQ ≤ 25 (poor)	10 (23.8)	5 (50)	5 (50)	2.2 (0.5 – 9.4)	0.29

<sup>a</sup> two missings; <sup>b</sup> one missing; <sup>c</sup> three missings; <sup>d</sup> six missings; <sup>e</sup> nine missings. ITU: intensive therapy unit.; <sup>f</sup> Data collected at evaluation 18 months after the severe TBI; <sup>g</sup> Panic disorder, obsessive-compulsive disorder, generalized anxiety disorder and post-traumatic anxiety disorder were all grouped as a dichotomous variable “Anxiety disorder”; <sup>h</sup> Data collected at admission; <sup>i</sup> Significance level analyzed by Mann Whitney U test because the distributions violated assumptions for parametric testing.

The participants reported had not received any vocational rehabilitation after the trauma.

Four patients who were not employed at the time of TBI occurrence (three of them were unemployed and one was in a financial security social system due to medical condition) were employed at the time of psychiatric evaluation. Only one patient maintained her unemployed status after TBI and was grouped as “not return to work”.

From the fourteen subjects with personality changes diagnosis after severe TBI in our sample, six were classified as apathetic (42.8%), three as aggressive (21.4%), three as disinhibited (21.4%) and two (14.4%) were classified as combined (apathetic/aggressive) subtype according to DSM-IV-TR criteria.

The univariate analysis showed an association between years of education and nRTW. Personality changes, higher time of post traumatic amnesia, poor physical role functioning domain of the SF-36 quality of life scale, presence of general medical disease and litigation were also shown to be significantly associated with nRTW.

However, multiple logistic regression (Table 2) showed that only the diagnosis of personality changes was found to be independently associated with nRTW with an adjusted OR of 10.92 ( $p= 0.02$ , 95% CI 1.41 – 84.28). The Hosmer-Lemeshow goodness of fit test had a  $p$ -value of 0.44, indicating that the model's estimates fit the data at an acceptable level. The accuracy of the model was 80.49% (95% CI 65.99% - 89.77%); Sensitivity was 80% (95% CI 54.81% - 92.95%) and Specificity 80.77% (95% CI 62.12% - 91.49%); Positive Predictive Value was 70.59% (95% CI 46.87% - 86.72%) and the Negative Predictive Value 87.50% (95% CI 69% - 95.66%)

**Table 2:** Multiple logistic regression showing the independent variables associated to non-return to work 18 months after the severe traumatic brain injury.

Predictor variables	All Patients N = 43 (%)	Return to work Yes n = 27 (63%)	Not n = 16 (37%)	Unadjusted OR (95% CI)	$\chi^2$ value	Adjusted OR	$\chi^2$ value
<b>SOCIO-DEMOGRAPHIC</b>							
Years of education							
More than 8 years	29 (67.4)	21 (72.4)	8 (27.6)	1.0		1.0	
Between 5 and 8 years	7 (16.3)	4 (57.1)	3 (42.9)	1.97 (0.4 – 10.8)	0.43	3.9 (0.30 – 49.6)	0.30
Up to 4 years	7 (16.3)	2 (28.6)	5 (71.4)	6.56 (1.0 – 40.9)	0.04	5.4 (0.3 – 98.4)	0.26
Litigation							
No	28 (66.7)	20 (71.4)	8 (28.6)	1.0		1.0	
Yes	14 (33.3)	6 (42.9)	8 (57.1)	3.34 (0.87 – 12.7)	0.08	4.38 (0.52 – 36.49)	0.17
<b>PSYCHIATRIC</b>							
Personality changes							
No	29 (67.4)	24 (82.8)	5 (17.2)	1.0		1.0	
Yes	14 (32.6)	3 (21.4)	11 (78.6)	17.6 (3.6 – 87.1)	$\chi^2$ 0.0001	10.92 (1.4 – 84.3)	0.02
<b>CLINICAL</b>							
Post Traumatic Amnesia							
Up to than one month	22 (51.2)	18 (81.8)	4 (18.2)	1.0		1.0	
More than one month	21 (48.8)	9 (42.9)	12 (57.1)	6 (1.5 – 24.0)	0.01	2.29 (0.3 – 17.9)	0.43
General medical disease							
No	30 (69.8)	21 (70)	9 (30)	1.0		1.0	
Yes	13 (30.2)	6 (46.2)	7 (53.8)	2.72 (0.7 – 10.4)	0.14	1.97 (0.3 – 13.1)	0.48
<b>PHYSICAL HEALTH</b>							
SF-36 Physical role functioning <sup>b</sup>							
IQ > 25 (good)	24 (57.1)	19 (79.2)	5 (20.8)	1.0		1.0	
IQ ≤ 25 (poor)	18 (42.9)	8 (44.4)	10 (55.6)	4.7 (1.2 – 18.4)	0.02	1.9 (0.3 – 13.7)	0.53

Predictor variables	All Patients N = 43 (%)	Return-to-work		Unadjusted OR (95% CI)	$\square p \square$ value	Adjusted OR	$\square p \square$ value
		Yes n = 27 (63%)	Not n = 16 (37%)				
<p>How goodness of fit test: <math>\square p \square</math> value = .44. Accuracy of the model: 80.49% (CI 66.0% - 89.77%); Sensibility: 80% (CI 54.81% - 92.95%); Specificity: 80.77% (CI 62.12% - 91.49%);            Negative Value: 70.59% (CI 46.87% - 86.72%); Negative Predictive Value: 87.50% (69% - 95.66%).</p>							

## DISCUSSION

In our study, only the diagnosis of personality changes after severe TBI remained associated with nRTW in the multiple logistic regression model. In the context of head trauma rehabilitation, RTW is one of the most important outcome for evaluation, both for personal and family reasons and for health and public costs.<sup>7</sup> The identification of predictors of return-to-work after severe TBI including not only social, demographic and clinical variables related to the trauma, but also aspects associated with mental health. These results are relevant due to the high prevalence of psychiatry disorders after severe TBI and the evident relationship with work incapacity.<sup>16, 28</sup>

In our patients, variables that could be typically associated with death<sup>3</sup> or work incapacity after brain injury, such as age, days of hospitalization, physical functioning, Glasgow Coma Scale (considering scores between 3 to 8) and PTA<sup>9-11, 14</sup> remain not independently associated with the nRTW after the multiple logistic regression analysis. In a study by Stulemeijer et al. (2008), formal education was independently associated with nRTW, however their sample comprised patients with more advanced education levels and mild TBI, limiting the comparison with our data.<sup>29</sup> A more reliable way to analyze education level than simply years of education is to evaluate the level of knowledge required for the preinjury job of the patient. Different from our results, in a multicenter study with 1341 consecutive patients, Walker et al (2006) found an independent association with the type of preinjury job and nRTW, with those in more complex and well-paying jobs more likely to return to their working status.<sup>30</sup> In our study, all patients who returned to work after severe TBI returned to a similar (in terms of knowledge required) job than that was performed prior to injury.

Even though the use of psychotropic medications at the time of evaluation, the diagnostic of depression, anxiety disorders or substance related disorders were not associated with nRTW 18 months after severe TBI, we do not know if these conditions could be related to poor work performance or negatively influenced the work stability after the period covered by our study.

Wang et al (2013) reported a 19.9% prevalence of post-traumatic seizures in a sample of 553 patients with severe traumatic brain injury.<sup>31</sup> The higher prevalence in our sample, 32.3%, may have been influenced for information bias since this data was not collected from the medical reports, but from patient and caregiver's information later



after the TBI. The mortality rate of our sample, 33%, is according with that found in the literature for severe traumatic brain injury patients which is about 34%<sup>32</sup>.

In victims of TBI, the social and behavioral changes after the injury can be associated with the cognitive impairment acquired due to primary and secondary lesions related to the trauma, particularly those related to executive functions.<sup>33</sup> Thus, at least part of the personality changes presented by the patient could be associated with this cognitive impairment, which, in turn, is related to the ability of the patient to return to their work activities. In a study by Benedictus et al. (2010), the cognitive performance of patients with moderate to severe TBI was associated to RTW independently of their level of functional independency.<sup>13</sup>

Thirty seven per cent of our sample did not return to work after severe traumatic brain injury, a lower proportion compared to the literature when including only prospective evaluations: 60% for the study of Lippert-Grumern et al. (n = 51, two years after the TBI)<sup>34</sup> and 52% for the study of Sigurdardottir et al. (n = 41, one year after the TBI).<sup>35</sup>

Probably the community-dwelling sample has allowed finding a large portion of those who had more favorable recovery, increasing the percentage of individuals who have returned to their work activities.

Some of limitations of our study include small sample size, absence of control for cognitive performance and a more careful characterization of issues specific to the work, such as how long the patient was working in the preinjury job, work stability and factors related to the job market and job satisfaction. We also were unable to evaluate the working status of those patients which were not localized and/or refused the evaluation.

Another limitation is the lack of specific information about the brain lesion topography and its relation with return to work. Eight of the fourteen patients with personality changes had apathetic characteristics (57.1%), a similar result to that found in the literature for adults victims of TBI (61.4%)<sup>36</sup>. Apathy is a common feature of prefrontal lesions<sup>37</sup>, but the absence of specific information of the brain lesion topography in our study do not permit infer this relationship. Moreover, due to the small sample size, we also could not evaluate the rule of the specific subtypes of personality changes after TBI in returning to work. However, as the majority of the personality changes after TBI in our sample had apathetic characteristics, is possible that our results is related to this specific subtype.

Considering the high prevalence of psychiatry disorders after severe TBI and its evident relationship with work incapacity,<sup>28</sup> the current lack of studies in the literature reflects the relatively low presence of psychiatry evaluation after the brain injury, especially formal evaluations with semi-structured interviews. In general, 56% of our patients had at least one axis I psychiatric disorder at evaluation, a prevalence higher than that found for the Brazilian population in the same age group.<sup>38</sup> Different from studies in the general population in which common psychiatric disorders are highly associated with work disability,<sup>39</sup> the patients of the present study did not differ in terms of anxiety and depressive symptoms or psychiatric disorders as major depressive disorder, anxiety disorders or substance use disorder. However, we only evaluated if the patient returned or did not return to work at a specific point of time. The quality of work provided by the patient, their productivity and long term stability at the job were not assessed. Similar to our results, several authors have also found an association between behavioral functioning and personality changes and no RTW.<sup>11, 13, 40</sup>

The recognition and clarification of personality changes implications, their phenomenology, their symptoms and deficits characteristics, as well as ways to predict risk factors for the victims of severe TBI could aid in identification and application of early and effective interventions that permit the attenuation of personal and family suffering as well as the direct and indirect public costs associated with this condition.

### **Acknowledgments:**

This work was supported by PRONEX Program (NENASC Project) and PPSUS Program of Fundação de Apoio à Pesquisa Científica e Tecnológica do Estado de Santa Catarina and (FAPESC) and the Instituto Nacional de C&T de Neurociência Translacional.

### **Disclosure**

The study is not industry-sponsored. The authors report no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil* 2006;21(5):375-8.
2. Feigin VL, Theadom A, Barker-Collo S, Starkey NJ, McPherson K, Kahan M et al. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurol* 2013;12(1):53-64.
3. Martins ET, Linhares MN, Sousa DS, Schroeder HK, Meinerz J, Rigo LA et al. Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianopolis City. *J Trauma* 2009;67(1):85-90.
4. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol* 2013;9(4):231-6.
5. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2011;19(1):155-62.
6. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21(10):718-79.
7. Groswasser Z, Melamed S, E. A, Kere O. Return to work as an integrative outcome measure following traumatic brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation* 1999;9(3/4):493-504.
8. van Velzen JM, van Bennekom CA, Edelaar MJ, Sluiter JK, Frings-Dresen MH. Prognostic factors of return to work after acquired brain injury: a systematic review. *Brain Inj* 2009;23(5):385-95.
9. Marquez de la Plata CD, Hart T, Hammond FM, Frol AB, Hudak A, Harper CR et al. Impact of age on long-term recovery from traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(5):896-903.
10. Keyser-Marcus LA, Bricout JC, Wehman P, Campbell LR, Cifu DX, Englander J et al. Acute predictors of return to employment after traumatic brain injury: a longitudinal follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83(5):635-41.
11. Cifu DX, Keyser-Marcus L, Lopez E, Wehman P, Kreutzer JS, Englander J et al. Acute predictors of successful return to work 1 year after traumatic brain injury: a multicenter analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78(2):125-31.
12. McCrimmon S, Oddy M. Return to work following moderate-to-severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2006;20(10):1037-46.

13. Benedictus MR, Spikman JM, van der Naalt J. Cognitive and behavioral impairment in traumatic brain injury related to outcome and return to work. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91(9):1436-41.
14. van der Naalt J, van Zomeren AH, Sluiter WJ, Minderhoud JM. One year outcome in mild to moderate head injury: the predictive value of acute injury characteristics related to complaints and return to work. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1999;66(2):207-13.
15. Schwarzbald M, Diaz A, Martins ET, Rufino A, Amante LN, Thais ME et al. Psychiatric disorders and traumatic brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(4):797-816.
16. Diaz AP, Schwarzbald ML, Thais ME, Hohl A, More M, Schmoeller R et al. Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury - a prospective study. *J Neurotrauma* 2011.
17. Masini M. Epidemiological study of head injuries in the Federal District of Brazil. *J Bras Neurocirurg* 1994;5:61-8.
18. Koizumi MS, Lebrao ML, Mello-Jorge MH, Primerano V. [Morbidity and mortality due to traumatic brain injury in Sao Paulo City, Brazil, 1997]. *ArqNeuropsiquiatr* 2000;58(1):81-9.
19. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinical Version (SCID-CV). Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc; 1996.
20. Tavares M. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV: Transtornos do Eixo I Edição para Pacientes (SCID-I/P 2.0). Brasília: Universidade de Brasília; 1996.
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, text revision. Washington, D. C.: American Psychiatric Association; 2000.
22. Botega N, Ponde M, Medeiros P, Lima M, Guerreiro C. Validação da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) em pacientes epiléticos ambulatoriais. *J Bras Psiquiatr* 1998;47(6):285-9.
23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-70.
24. Benjamin James Sadock VAS, Pedro Ruiz. Comprehensive textbook of Psychiatry. 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
25. Gullo JD, Bertotti MM, Silva CC, Schwarzbald M, Diaz AP, Soares FM et al. Hospital Mortality of Patients with Severe Traumatic Brain Injury is Associated with Serum PTX3 Levels. *Neurocrit Care* 2010.

26. McMillan TM, Jongen EL, Greenwood RJ. Assessment of post-traumatic amnesia after severe closed head injury: retrospective or prospective? *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1996;60(4):422-7.
27. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
28. Alonso J. Burden of mental disorders based on the World Mental Health surveys. *Rev Bras Psiquiatr* 2012;34(1):7-8.
29. Stulemeijer M, van der Werf S, Borm GF, Vos PE. Early prediction of favourable recovery 6 months after mild traumatic brain injury. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2008;79(8):936-42.
30. Walker WC, Marwitz JH, Kreutzer JS, Hart T, Novack TA. Occupational categories and return to work after traumatic brain injury: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87(12):1576-82.
31. Wang H, Xin T, Sun X, Wang S, Guo H, Holton-Burke C et al. Post-traumatic seizures-A prospective, multicenter, large case study after head injury in China. *Epilepsy Res* 2013.
32. Roe C, Skandsen T, Anke A, Ader T, Vik A, Lund SB et al. Severe traumatic brain injury in Norway: impact of age on outcome. *J Rehabil Med* 2013;45(8):734-40.
33. Rochat L, Ammann J, Mayer E, Annoni JM, Van der Linden M. Executive disorders and perceived socio-emotional changes after traumatic brain injury. *J Neuropsychol* 2009;3(Pt 2):213-27.
34. Lippert-Gruner M, Lefering R, Svestkova O. Functional outcome at 1 vs. 2 years after severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2007;21(10):1001-5.
35. Sigurdardottir S, Andelic N, Roe C, Schanke AK. Cognitive recovery and predictors of functional outcome 1 year after traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15(5):740-50.
36. van Reekum R, Stuss DT, Ostrander L. Apathy: why care? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17(1):7-19.
37. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006;16(7):916-28.
38. Viana MC, Andrade LH. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the Sao Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the Sao Paulo Megacity Mental Health Survey. *Rev Bras Psiquiatr* 2012;34(3):249-60.
39. Druss BG, Hwang I, Petukhova M, Sampson NA, Wang PS, Kessler RC. Impairment in role functioning in mental and chronic

medical disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry* 2009;14(7):728-37.

40. Brooks N. Personality change after severe head injury. *Acta NeurochirSuppl (Wien)* 1988;44:59-64.

8.2. ARTIGO SUBMETIDO

**POST-TRAUMATIC AMNESIA AND PERSONALITY CHANGES AFTER SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY: PRELIMINARY FINDINGS.**

\*DIAZ AP, \*SCHWARZBOLD ML, GUARNIERI R, DE OLIVEIRA THAIS ME, HOHL A, LINHARES MN, PREDIGUER RDS, WALZ R.

\* These authors contributed equally to this work.

(Submitted in: *Journal of Neurotrauma* 2013;x(x):x-x)

**Manuscripts with Decisions**

Manuscript ID	Manuscript Title	Date Submitted	Date Decisioned	Status	Actions
NEU-2013-3053	Post-traumatic amnesia and personality changes after severe traumatic brain injury: preliminary findings. [ <a href="#">View Submission</a> ]	30-May-2013	06-Dec-2013	ADM: <a href="#">Sanford, Jean Ann</a> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Major Revision (06-Dec-2013)</li> <li>• Due on: 04-Feb-2014</li> </ul> <a href="#">view decision letter</a>	<a href="#">create a revision</a>

Personality changes are one of the most prevalent neuropsychiatric impairments following severe traumatic brain injury (TBI) and are related to significant functional impairment, familiar burden, direct and indirect costs. (National Institutes of Health Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons with Traumatic Brain Injury 1999; Diaz, Schwarzbald et al. 2011)

According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV – Text Revision (DSM-IV-TR), personality changes are characterized “by a marked change in personality style and traits from a previous level of functioning. Patients must show evidence of a causative organic factor antedating the onset of the personality changes.” (American Psychiatric Association 2000) The new edition of the Manual, the DSM-5, reconceptualizes it as a “neurocognitive disorder due to traumatic brain injury” with behavioral disturbance (e.g., disinhibition, apathy, suspiciousness, aggression), (American

Psychiatric Association 2013) in agreement with Arciniegas (2013) and Tate (1999) view, for whom behavioral changes following TBI would be deeply associated to cognitive impairment. (Tate 1999; Arciniegas, Frey et al. 2013)

However, the most likely is that personality changes after TBI involves a complex interaction between cognitive impairment, previous personality characteristics, preexisting psychiatric illness, ability to adapt and coping styles, stressors, demand and expectations after trauma and emotional reactions to all these factors. (Lezak 1995; Warriner and Velikonja 2006)

Ninety years ago, W. Ritchie Russel published a study (Russel 1932) in which the duration of loss of full consciousness was associated with functional outcome in TBI patients. This interval, posteriorly renamed “post-traumatic amnesia (PTA)”, is estimated based on the first clearly remembered event after the accident. This measurement provides the base for the retrospective PTA evaluation, which is a validated methodology (McMillan, Jongen et al. 1996) conducted by asking the patients which and when was their first declarative memory of facts or events that they can recall after the TBI. Traditional classification of TBI severity according to PTA duration considers more than seven days as “severe”. (Russell and Smith 1961) However, new proposed classification found that duration over than 28 days was better associated with worse outcome. (Nakase-Richardson, Sepehri et al. 2009) A similar threshold for predicting global outcome was found by Brown et al. (2010) (Brown, Malec et al. 2010)

Although prognostic models have been successfully developed to predict the mortality and outcome determined by Glasgow Coma Scale (GCS) (Teasdale and Jennett 1974) in TBI patients (De Silva, Roberts et al. 2009; Martins, Linhares et al. 2009), the identification of predictors for personality changes after the severe TBI remains a scientific challenge (Rao, Spiro et al. 2008).

Methods: For this prospective case-control study, the independent association were investigated among social, demographic and hospitalization variables (Table 1) and the presence of personality changes by DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2000) criteria at 18 months after severe TBI in a representative sample (n = 41) from 60 consecutive eligible surviving patients. Patients were attended between June 2008 and May 2012 at the Hospital Governador Celso Ramos, a reference center for the approximately 1 million inhabitants of the Florianópolis metropolitan area. The inclusion criteria were: (1) severe TBI as defined by Glasgow Coma Scale (GCS) score 8 or lower

at admission; (2) 16 years of age or older at the time of injury; and (3) resident of the Florianópolis metropolitan area. Excluded criteria were patients admitted for gunshot injuries.

Psychiatry disorders were assessed 18 months after severe TBI with full administration of SCID-I (First, Spitzer et al. 1996) by two board certified psychiatrists (APD and MLS) blinded for all the hospitalization variables. Panic disorder, obsessive-compulsive disorder, generalized anxiety disorder and post-traumatic anxiety disorder were all grouped as a dichotomous variable “Anxiety disorder”. Abuse or dependence of Cannabinoid, Cocaine and derivate, Amphetamine, Opioid or Benzodiazepine were all grouped as a dichotomous variable “Substance abuse or dependence” The SCID-I also permits the assessment of past psychiatric disorders. However, as the retrospective evaluation of psychiatric disorders could be influenced by recall bias, only presence/absence of past major depressive disorder, past alcohol abuse or dependence and past substance abuse or dependence were included in the analysis. Major depressive disorder, anxiety disorder, alcohol abuse or dependence and substance abuse or dependence disorder at the moment of evaluation were also controlled given the symptoms associated with these conditions could mistake the personality changes diagnosis. Personality changes diagnosis was determined using criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) and was assessed mainly using information gained from the relatives/significant others during the interview.

Since functional deficits after TBI are associated with the severity of the trauma (Rao, Spiro et al. 2008) and the degree of secondary lesions, (Xiong, Mahmood et al. 2013) hospitalization variables direct or indirectly associated with systemic insults were also analyzed.

PTA was evaluated retrospectively at the moment of psychiatry evaluation, a validated assessment (McMillan, Jongen et al. 1996) which was conducted by asking the patients the following question: “which and when was your first memory that you can recall after the TBI?”. With the assistance of the relatives/significant others and the examiner, the period of time between TBI and the moment at which the autobiographic episodic memory became relatively continuous (Russel 1932; King, Crawford et al. 1997; Arciniegas 2013) was dichotomized in “more or less than one month” due to the association of this interval with poorer outcome. (Nakase-Richardson, Sepehri et al. 2009; Brown, Malec et al. 2010)



The study protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Written informed consent was obtained from relatives and patients. Magnitude of the association among the independent variables and occurrence of personality changes was measured by the crude and adjusted odds ratio (OR) and the respective 95% confidence interval (CI) determined by binary unconditional logistic regression. Statistical analysis was conducted using SPSS 17.0 and Open Epi 3.01.

Results: Table 1 shows the multiple logistic regression analysis models. The Hosmer-Lemeshow test of goodness of fit had a probability value of 0.37, indicating the model's estimates fit the data at an acceptable level. Among the variables investigated, only prolonged PTA remained highly (OR 9.26, CI 95% 1.56 – 54.92) and independently associated with the diagnosis of personality changes ( $p = 0.001$ ). The accuracy of the model was found to be 80% with a sensitivity of 85.7% and specificity of 76.9%. Positive predictive value was 66.7% and the negative predictive value was 90.9%.

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

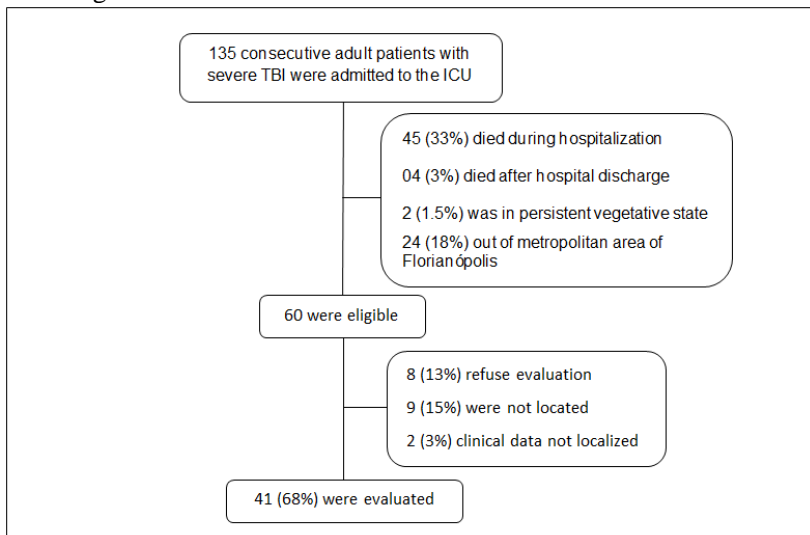


Table 1. Social, demographic, psychiatric and clinical variables associated with personality changes 18 months after severe traumatic brain injury.

VARIABLES	All Patients N = 41 (%)	Personality changes		Unadjusted OR (CI 95%)	P value	Adjusted OR (CI 95%)	P value
		No n = 29 (67%)	Yes n = 14 (33%)				
<b>Gender</b>							
Female	6 (14.6)	5 (18.5)	1 (7.1)	1.0			
Male	35 (85.4)	22 (81.5)	13 (92.9)	2.95 (.31 – 28.14)	.35	-	-
<b>Mean Age in years (± SD)</b>	31 (±12)	29.8 (±11.9)	33.9 (12.7)	-	.31		
<b>Marital status</b>							
Married	17 (41.5)	10 (37)	7 (50)	1.0			
Unmarried	24 (58.5)	17 (63)	7 (50)	.59 (.16 – 2.17)	.43	-	-
<b>PSYCHIATRIC VARIABLES</b>							
<b>Major Depressive disorder before TBI<sup>a</sup></b>							
No	35 (85.4)	22 (84.6)	13 (92.9)	1.0			
Yes	5 (12.2)	4 (15.4)	1 (7.1)	.42 (.04 – 4.20)	.46	-	-
<b>Major Depressive Disorder at evaluation</b>							
No	30 (73.2)	21 (77.8)	9 (64.3)	1.0			
Yes	11 (26.8)	6 (22.2)	5 (35.7)	1.9 (.47 – 8.05)	.36	-	-
<b>*Anxiety disorder at evaluation</b>							
No	33 (80.5)	23 (85.2)	10 (71.4)	1.0			
Yes	8 (19.5)	4 (14.8)	4 (28.6)	2.3 (.48 – 11.1)	.30	-	-
<b>Alcohol abuse or dependence at evaluation</b>							
No	35 (85.4)	23 (85.2)	12 (85.7)	1.0			
Yes	6 (14.6)	4 (14.8)	2 (14.3)	.96 (.15 – 6.0)	.96	-	-

VARIABLES	All Patients N = 41 (%)	Personality changes		Unadjusted OR (CI 95%)	P value	Adjusted OR (CI 95%)	P value
		No n = 29 (67%)	Yes n = 14 (33%)				
<b>Alcohol abuse or dependence before TBI</b>							
No	25 (61)	16 (59.3)	9 (64.3)	1.0	.75	-	-
Yes	16 (39)	11 (40.7)	5 (35.7)	.81 (0.21 – 3.07)		-	
<b>*Substance abuse or dependence at evaluation</b>							
No	37 (90.2)	24 (88.9)	13 (92.9)	1.0	.69	-	-
Yes	4 (9.8)	3 (11.1)	1 (7.1)	0.61 (0.06 – 6.53)		-	
<b>Substance abuse or dependence before TBI</b>							
No	30 (73.2)	20 (74.1)	10 (71.4)	1.0	.86	-	-
Yes	11 (26.8)	7 (25.9)	4 (28.6)	1.14 (0.27 – 4.84)		-	
<b>CLINICAL AND LABORATORIAL VARIABLES</b>							
<b>Post traumatic amnesia at evaluation</b>							
Less than one month	20 (48.8)	18 (66.7)	2 (14.3)	1.0	.004	1.0	.001
More than one month	21 (51.2)	9 (33.3)	12 (85.7)	12 (2.2 – 65.5)		9.26 (1.56 – 54.92)	
<b>*Glasgow Coma Scale</b>							
7 or 8	15 (36.6)	11 (40.7)	4 (28.6)	1.0	.32	-	-
5 or 6	11 (26.8)	6 (22.2)	5 (35.7)	2.29 (0.44 – 11.92)	.69	-	-
3 or 4	15 (36.6)	10 (37.1)	5 (35.7)	1.37 (0.29 – 6.60)		-	-
<b>*Pupils</b>							
Isocoric	29 (70.7)	19 (70.4)	10 (71.4)	1.0	.94	-	-
Anisocoric	12 (29.3)	8 (29.6)	4 (28.6)	.95 (0.23 – 3.94)		-	-
<b>*Marshall CT classification<sup>a</sup></b>							
Type I, II or III injury	19 (47.5)	12 (46.2)	7 (50)	1.0	.82	-	-
Type IV, V, VI or VII injury	21 (52.5)	14 (53.8)	7 (50)	.86 (0.23 – 3.15)		-	-
<b>*SAH<sup>a</sup></b>							
No	15 (37.5)	10 (38.5)	5 (35.7)	1.0	.86	-	-
Yes	25 (62.5)	16 (61.5)	9 (64.3)	1.12 (0.29 – 4.33)		-	-

VARIABLES	All Patients N = 41 (%)	Personality changes		Unadjusted OR (CI 95%)	P value	Adjusted OR (CI 95%)	P value
		No n = 29 (67%)	Yes n = 14 (33%)				
*Associated thorax/abdominal trauma <sup>a</sup>							
No	10 (25)	7 (26.9)	3 (21.4)	1.0			
Yes	30 (75)	19 (73.1)	11 (78.6)	1.35 (.29 – 6.32)	.70	-	-
*SBP Mean (mmHg) (±SD)	126.8 (±22.5)	125.4(±20.3)	129.4 (±26.7)	NA	.60	-	-
*DBP Mean (mmHg) (±SD)	72.1 (±16.6)	71 (±14.5)	74.3 (±20.6)	NA	.56	-	-
Time of ITU <sup>a</sup>							
Less than 7 days	12 (30)	11 (42.3)	1 (7.1)	1.0		1.0	
More than 7 days	28 (70)	15 (57.7)	13 (92.9)	9.53 (1.08 – 84.14)	.04	4.26 (.40 – 45.60)	.23
***Na <sup>+</sup> mEq/L Median (IQ) <sup>a</sup>	139 (138 / 141)	139.5 (137.7 / 141)	139 (138 / 141.2)	NA	.83	-	-
*Hematocrit (%) Mean (±SD)	32.9 (±7.5)	31.9 (±7.2)	34.8 (±8)	NA	.26	-	-
*Hemoglobin(g/dL) Mean (±SD)	11.4 (±2.5)	11 (±2.3)	12 (±2.9)	NA	.25	-	-
*Leukocytes <sup>b</sup>							
> 11,000/μL	29 (74.4)	19 (76)	10 (71.4)	1.0			
< 11,000/μL	10 (25.6)	6 (24)	4 (28.6)	1.27 (.29 – 5.56)	.75	-	-

a = one missing; b = two missing;  
# Panic disorder, obsessive-compulsive disorder, generalized anxiety disorder and post-traumatic anxiety disorder were all grouped as a dichotomous variable "Anxiety disorder"  
@ Abuse or dependence of Cannabinoid, Cocaine and derivate, Amphetamine, Opioid or Benzodiazepine were all grouped as a dichotomous variable "Substance abuse or dependence"  
\* At admission;  
\*\* Significance level analyzed by Mann Whitney U test because the distributions violated assumptions for parametric testing;  
Hosmer-Lemeshow goodness of fit test: p value = .37.  
Accuracy of the model: 80% (CI 65.24% - 89.5%); Sensitivity: 85.71% (CI 60.06% - 95.99%); Specificity: 76.92% (CI 57.95% - 88.97%);  
Positive Predictive Value: 66.67% (CI 43.75% - 83.72%); Negative Predictive Value: 90.91% (72.18% - 97.47%).

Discussion: Our findings demonstrated PTA duration determined by a simple, fast and low cost evaluation in patients with severe TBI is independently associated with the occurrence of personality changes 18 months after the injury. The observed association remains strong even after controlling for confounders variables commonly associated with TBI prognosis. To our knowledge this is perhaps the most striking demonstration of a prognostic marker for personality changes due to severe TBI.

The negative predictive value of 90.91% suggests patients who recover the autobiographic memory earlier after the injury have low chance of long-term development of personality changes due the severe TBI. If confirmed in other populations and larger sample sizes, the present findings may be useful for the patient's family, health and insurance systems in planning long-term patient care.

The sample size is one of the limitations of this study. Furthermore, Bipolar disorder may produce some symptoms (e.g., affective lability, disinhibition) that also may be mistaken for personality changes diagnosis, but the low number of individuals with this disorder in our sample (two) limit it inclusion as an independent variable. These same features could be present among persons with personality disorders and the absence of their evaluation is another limitation of our study.

The present study design did not allow for concluding if the mechanisms involved with the transitory or permanent disruption of the autobiographic memory processing integrity are the same factors related to personality changes development after the severe TBI. Understanding the common mechanisms linking personality changes to PTA-related cognitive domains may help to understand one of the most devastating and prevalent neuropsychiatric consequences of TBI.

## References

Ahmed, S., R. Bierley, et al. (2000). "Post-traumatic amnesia after closed head injury: a review of the literature and some suggestions for further research." *Brain Inj*14(9): 765-80.

American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, text revision. Washington, D. C., American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (2013). Major or Mild Neurocognitive Disorder due to Traumatic Brain Injury. Diagnostic and Statistical Manual

of Mental Disorders Fifth Edition, DSM-5. Washington, DC, American Psychiatric Publishing.

Arciniegas, D. B. (2013). Medical Evaluation. Management of adults with traumatic brain injury. D. B. Arciniegas, N. D. Zasler, R. D. Vanderploeg and M. S. Jaffe. Washington, DC., American Psychiatric Publishing.

Arciniegas, D. B., K. L. Frey, et al. (2013). Cognitive impairments. Management of adults with traumatic brain injury. D. B. Arciniegas, N. D. Zasler, R. D. Vanderploeg and M. S. Jaffe. Washington, DC., American Psychiatric Publishing.

Brown, A. W., J. F. Malec, et al. (2010). "Predictive utility of weekly post-traumatic amnesia assessments after brain injury: A multicentre analysis." Brain Inj**24**(3): 472-8.

De Silva, M. J., I. Roberts, et al. (2009). "Patient outcome after traumatic brain injury in high-, middle- and low-income countries: analysis of data on 8927 patients in 46 countries." Int J Epidemiol**38**(2): 452-8.

Diaz, A. P., M. L. Schwarzbald, et al. (2011). "Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury - a prospective study." J Neurotrauma.

First, M., R. Spitzer, et al. (1996). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinical Version (SCID-CV). Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.

King, N. S., S. Crawford, et al. (1997). "Measurement of post-traumatic amnesia: how reliable is it?" J Neurol Neurosurg Psychiatry**62**(1): 38-42.

Lezak, M. D. (1995). Brain damage and organicity. Neuropsychological Assessment, Oxford University Press.

Martins, E. T., M. N. Linhares, et al. (2009). "Mortality in severe traumatic brain injury: a multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianopolis City." J Trauma**67**(1): 85-90.

McMillan, T. M., E. L. Jongen, et al. (1996). "Assessment of post-traumatic amnesia after severe closed head injury: retrospective or prospective?" J Neurol Neurosurg Psychiatry**60**(4): 422-7.

Nakase-Richardson, R., A. Sepeshri, et al. (2009). "Classification schema of posttraumatic amnesia duration-based injury severity relative to 1-year outcome: analysis of individuals with moderate and severe traumatic brain injury." Arch Phys Med Rehabil**90**(1): 17-9.

National Institutes of Health Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons with Traumatic Brain Injury (1999). "Consensus conference. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. NIH

- Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons With Traumatic Brain Injury." JAMA**282**(10): 974-83.
- Rao, V., J. R. Spiro, et al. (2008). "Clinical correlates of personality changes associated with traumatic brain injury." J Neuropsychiatry Clin Neurosci**20**(1): 118-9.
- Russel, W. R. (1932). "Cerebral involvement in head injury. A study based on the examination of two hundred cases." Brain**55**: 549-603.
- Russell, W. R. and A. Smith (1961). "Post-traumatic amnesia in closed head injury." Arch Neurol**5**: 4-17.
- Tate, R. L. (1999). "Executive dysfunction and characterological changes after traumatic brain injury: two sides of the same coin?" Cortex**35**(1): 39-55.
- Teasdale, G. and B. Jennett (1974). "Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale." Lancet**2**(7872): 81-4.
- Warriner, E. M. and D. Velikonja (2006). "Psychiatric disturbances after traumatic brain injury: neurobehavioral and personality changes." Curr Psychiatry Rep**8**(1): 73-80.
- Xiong, Y., A. Mahmood, et al. (2013). "Animal models of traumatic brain injury." Nat Rev Neurosci**14**(2): 128-42.





## IX ANEXOS

### 9.1 ANEXO 1 - PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O PERÍODO DO DOUTORAMENTO

#### Artigos aceitos

1. Diaz AP, Schwarzbold ML, Thais ME, Hohl A, Bertotti MM, Schmoeller R, Nunes JC, Prediger R, Linhares MN, Guarnieri R, Walz R. Psychiatric disorders and health-related quality of life after severe traumatic brain injury - a prospective study. J Neurotrauma, Nov 23. 2011.
2. Diaz AP, Schwarzbold ML, de Oliveira Thais ME, Cavallazzi GG, Schmoeller R, Nunes JC, Hohl A, Guarnieri R, Linhares MN, Walz R. Personality changes and return-to-work after severe traumatic brain injury: a prospective study. (Artigoaceito na Revista Brasileira de Psiquiatria, 2013).
3. Schwarzbold ML, Diaz AP, Walz R. Validity and screening properties of three depression rating scales in a prospective sample of patients with severe traumatic brain injury. (Artigo aceito na Revista Brasileira de Psiquiatria, 2013).
4. Nunes JC, Costa Bergamaschi EN, Freitas FC, Diaz AP, Queiroz LP, Debona R, Prediger RD, Linhares MN, Lin K, Walz R. Prevalence of headache in patients with Parkinson's disease and its association with the side of motor symptom onset. NeurolSci, Nov 7. 2013.

#### Artigos submetidos

5. Diaz AP, Schwarzbold ML, Guarnieri R, de Oliveira Thais ME, Hohl A, Linhares MN, Prediger RDS, Walz R. Post-traumatic amnesia and personality changes after severe traumatic brain injury: preliminar findings. (SubmittedtoJournal of Neurotrauma. UnderReview).
6. Schneider Soares FM, Menezes de Souza N, LibórioSchwarzbold M, Paim Diaz A, Costa Nunes J, Hohl A, Nunes Abreu da Silva P, Vieira J,

Lisboa de Souza R, MoréBertotti M, SchoderPrediger RD, Neves Linhares M, Bafica A, Walz R. Neuroimmunomodulation, v.19, n.6, p.377-85. 2012.

7. Thais ME, Cavallazzi G, Schwarzbald ML, Diaz AP, Ritter C, Petronilho F, Hohl A, Prediger RD, Linhares MN, Pizzol FD, Walz R. Plasma levels of oxidative stress biomarkers and long-term cognitive performance after severe head injury. CNS NeurosciTher, v.18, n.7, Jul, p.606-8. 2012.

8. de Oliveira Thais ME, Cavallazzi G, Formolo DA, de Castro LD, Schmoeller R, Guarnieri R, Schwarzbald ML, Diaz AP, Hohl A, Prediger RD, Mader MJ, Linhares MN, Staniloiu A, Markowitsch HJ, Walz R. Limited predictive power of hospitalization variables for long-term cognitive prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury. J Neuropsychol, Nov 20. 2012.

9. Matte DL, Hoepers ATC, Diaz AP, Pizzichini E, Pizzichini MMM. Variability of prevalence studies on depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Submitted to Thorax.

10. Hohl A, Ronsoni MF, Debona R, Ben J, Schwarzbald ML, Diaz AP, de Oliveira Thais MER, Linhares MN, Latini A, Prediger RD, Dal Pizzol F, Walz R. Role of hormonal levels on hospital mortality for male patients with severe traumatic brain injury. Submitted to Brain Injury.

11. de Souza RL, de Oliveira Thais MER, Cavallazzi GG, Nau AL, Rodrigues GM, Schwarzbald ML, Diaz AP, Hohl A, Linhares MN, Prediger RDS, Walz R. Side of pupillary mydriasis in transtentorial herniation predicts the long-term cognitive prognosis in severe brain injured patients. Submitted to Acta Anaesthesiologica Scandinavica.

## 9.2 ANEXO 2 - Permissão para uso da figura 1 (Xionget al., 2013. NatureRevNeuroscience – Box 1 Simplified pathophysiology of TBI)



# RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


**Title:** Animal models of traumatic brain injury  
**Author:** Ye Xiong, Asim Mahmood, Michael Chopp  
**Publication:** Nature Reviews Neuroscience  
**Publisher:** Nature Publishing Group  
**Date:** Jan 18, 2013  
 Copyright © 2013, Rights Managed by Nature Publishing Group

Logged in as:  
Alexandre Diaz

[LOGOUT](#)

### Order Completed

Thank you very much for your order.

This is a License Agreement between Alexandre Diaz ("You") and Nature Publishing Group ("Nature Publishing Group"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Nature Publishing Group, and the [payment terms and conditions](#).

[Get the printable license.](#)

License Number	3284250973640
License date	Dec 08, 2013
Licensed content publisher	Nature Publishing Group
Licensed content publication	Nature Reviews Neuroscience
Licensed content title	Animal models of traumatic brain injury
Licensed content author	Ye Xiong, Asim Mahmood, Michael Chopp
Licensed content date	Jan 18, 2013
Type of Use	reuse in a dissertation / thesis
Volume number	14
Issue number	2
Requestor type	academic/educational
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Figures	Box 1   Simplified pathophysiology of TBI
Author of this NPG article	no
Your reference number	
Title of your thesis / dissertation	Fatores associados ao não retorno ao trabalho após traumatismo crânio-encefálico grave
Expected completion date	Dec 2013
Estimated size (number of pages)	100
Total	0.00 USD

[ORDER MORE...](#)
[CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2013 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement](#).  
 Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

### 9.3 ANEXO 3 - Permissão para uso da figura 2 (Feiginet al., 2013. Lancet Neurol – *Figure 2*: Age-specific incidence of traumatic brain injury by cause of injury).

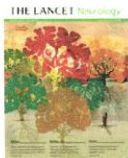


RightsLink®

Home

Account Info

Help



**Title:** Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study  
**Author:** Valery L Feigin, Alice Theadom, Suzanne Barker-Collo, Nicola J Starkey, Kathryn McPherson, Michael Kahan, Anthony Dowell, Paul Brown, Varsha Parag, Robert Kydd, Kelly Jones, Amy Jones, Shanthi Ameratunga

Logged in as:  
 Alexandre Diaz  
 Account #:  
 3000728189

LOGOUT

**Publication:** The Lancet Neurology  
**Publisher:** Elsevier  
**Date:** January 2013  
 Copyright © 2013, Elsevier

#### Order Completed

Thank you very much for your order.

This is a License Agreement between Alexandre Diaz ("You") and Elsevier ("Elsevier"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the [payment terms and conditions](#).

[Get the printable license.](#)

License Number	3284291315047
License date	Dec 08, 2013
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	The Lancet Neurology
Licensed content title	Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study
Licensed content author	Valery L Feigin, Alice Theadom, Suzanne Barker-Collo, Nicola J Starkey, Kathryn McPherson, Michael Kahan, Anthony Dowell, Paul Brown, Varsha Parag, Robert Kydd, Kelly Jones, Amy Jones, Shanthi Ameratunga
Licensed content date	January 2013
Licensed content volume number	12
Licensed content issue number	1
Number of pages	12
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title of your thesis/dissertation	Fatores associados ao não retorno ao trabalho após traumatismo cranioencefálico grave
Expected completion date	Dec 2013
Estimated size (number of pages)	100
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 USD

## 9.4 ANEXO 4- Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – UFSC - Parecer Consubstanciado Projeto nº 163/2005.



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 hígdas 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 tem a competência plenamente demonstrada pelos currículos e a documentação está de acordo com o que é requerido.



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

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.