

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

ANA MARIA COSTA CARNEIRO

**TERAPIA LED TRANSCRANIANA NA REABILITAÇÃO DE PACIENTES
VÍTIMAS DE TRAUMATISMO CRÂNIO ENCEFÁLICO**

TESE DE DOUTORADO

DOUTORADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU

São José dos Campos, Setembro/2019.

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

ANA MARIA COSTA CARNEIRO

**TERAPIA LED TRANSCRANIANA NA REABILITAÇÃO DE PACIENTES
VÍTIMAS DE TRAUMATISMO CRÂNIO ENCEFÁLICO**

TESE DE DOUTORADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto
Sensu em Engenharia Biomédica - Doutorado, da
Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica

Orientador: Prof.Dr. Renato Amaro Zângaro

São José dos Campos, Setembro/2019.

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

ANA MARIA COSTA CARNEIRO

**TERAPIA LED TRANSCRANIANA NA REABILITAÇÃO DE PACIENTES
VÍTIMAS DE TRAUMATISMO CRÂNIO ENCEFÁLICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia Biomédica - Doutorado, da Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica. Aprovada pela seguinte Banca Examinadora:

Prof.Dr. Renato Amaro Zângaro

Orientador

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Wellingson da Silva Paiva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Prof^a Dra. Regiane Albertine de Carvalho

Universidade Federal do Estado de São Paulo

Prof. Dr. Rodrigo Alexis Lazo Osorio

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Carlos José de Lima

Universidade Anhembi Morumbi

Prof^a Dra. Adriana Barrinha Fernandes Moretti

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Hélio Rodrigues da Silva

Faculdade Lusófona de São Paulo

São José dos Campos, Setembro/2019.

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da Universidade, do autor e do orientador.

ANA MARIA COSTA CARNEIRO

Doutoranda em Engenharia Biomédica pela Universidade Anhembi Morumbi, Mestre em Enfermagem pela Universidade de Guarulhos, Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal Fluminense.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca UAM
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C287tt CARNEIRO, ANA MARIA COSTA
TERAPIA LED TRANSCRANIANA NA REABILITAÇÃO
DE PACIENTES VÍTIMAS DE TRAUMATISMO CRÂNIO
ENCEFÁLICO / ANA MARIA COSTA CARNEIRO, RENATO
AMARO ZANGARO. - 2020.
98f. : il.; 30cm.

Orientador: RENATO AMARO ZANGARO.
Tese (Doutorado em ENGENHARIA BIOMÉDICA) -
Universidade Anhembi Morumbi, São José Dos Campos,
2020.

Bibliografia: f.

1. LED. 2. Traumatismo Crânio encefálico. 3. Reabilitação
Neurológica. CDD 610.28

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que possuem um sonho, um desejo ilimitado de aprender e construir novos conhecimentos.

Àqueles que persistem em suas metas, ainda que não compreendam bem as razões que os motivam, mas alcançam os seus objetivos.

E também àqueles que pensam em desistir, para que mantenham sua perseverança.

Àqueles que possuem compaixão e se dedicam um pouco a cuidar dos outros, seja na família, na comunidade ou no trabalho.

A cada um dos meus pacientes, que dedicaram uma parcela do seu tempo para que eu pudesse construir esse trabalho.

A cada indivíduo que acreditou na possibilidade de encontrarmos um resultado, cedendo apoio, espaço e orientações.

Enfim, dedico a quem estiver disposto a ouvir minhas histórias e ler esta tese.

AGRADECIMENTOS

Gratidão é minha palavra.

Gratidão ao Criador, por me conduzir até aqui, me sustentando nos momentos de fragilidades e me auxiliando a perseverar.

Gratidão aos meus pais, Antônio Sérgio Carneiro (*in memoriam*) e Isa Margarida Costa Carneiro, por acreditarem na minha capacidade e me fornecerem seus ensinamentos de humildade e respeito para com o próximo.

Gratidão ao meu esposo Roberto de Oliveira Soares, por sua compreensão em momentos em que minha ausência foi total, mas recompensada com amor e cumplicidade mútua.

Gratidão aos meus filhos Isabelle Carneiro Soares, Rafael Carneiro Soares e Mariana Carneiro Soares, que nos momentos críticos, me estimulavam a persistir, acreditando mais na minha capacidade do que eu mesma.

Gratidão ao meu irmão Francisco José Costa Carneiro e sobrinhas Talássia e Naida, pela compreensão do meu distanciamento, nesses últimos anos.

Gratidão ao meu orientador Professor Renato Amaro Zângaro, ser humano indescritível por sua essência e bondade, que depositou em mim sua confiança e me conduziu brilhantemente para a execução deste trabalho e, mesmo nos meus piores desempenhos, foi capaz de me incentivar e não me permitindo desistir, este que além de orientador tornou-se amigo e conselheiro.

Gratidão à Secretária Acadêmica do Programa Stricto- Sensu Nídia Lúcia Macedo, pela prontidão em atender sempre aos meus pleitos e divulgar informações sobre o programa.

Gratidão ao Chefe da Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, Dr. Wellingson Paiva, que abriu as portas do seu grupo de pesquisa, disponibilizou seu tempo e me concedeu a honra de conhecer pessoas imbuídas do espírito de pesquisa e dispostas a encontrar novos caminhos para a neurociência.

Em nome dele, estendo minha gratidão a todos os colaboradores do Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo, local onde finalizamos a coleta de dados, a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a execução desse trabalho (dos porteiros a secretária Sandra).

Gratidão aos meus estagiários Anne Karolyne e Lucca Cacella, que auxiliaram com dedicação na árdua tarefa de visitar os pacientes no domicílio ou atenderem no IPq, realizaram 18 sessões de TLTC para cada participante, trabalhando com afinco nos meus propósitos.

Gratidão ao meu companheiro de Pesquisa Guilherme Cruz Poiani, Psicólogo Clínico e Mestrando e Neuropsicologia, responsável pelas avaliações neuropsicológicas e também um grande incentivador.

Gratidão a Fundação Cafú, que num momento de extrema dificuldade de acesso aos domicílios, me cedeu espaço para realizar a TLTC, sem exigir absolutamente nada em troca, garantindo a minha segurança e dos meus estagiários.

Gratidão ao Instituto Salgado Londrina, na figura do Dr. Afonso Salgado, que abriu portas para a realização da coleta de dados dos pacientes de Londrina, como um parceiro nesta empreitada.

Gratidão ao Professor Rodrigo Alexis Lazo Osório, pela dedicação e orientação, com pitadas de muito bom humor, tornou mais leve a ausência do meu orientador.

Gratidão a Dra Angela Salinit responsável por tabular os dados da avaliação do Doppler Transcraniano, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo e ao Dr. Marcelo de Lima Oliveira, pela realização do exame.

“Quero mostrar às pessoas que elas não precisam ser limitadas por
problemas físicos se não tiverem limitações de espírito”
(Stephen Hawking)

RESUMO

O Traumatismo crânio encefálico (TCE) é a principal causa de morbi-mortalidade entre indivíduos de 21 a 60 anos, levando anualmente cerca de 500 mil pessoas a hospitalização no Brasil, alguns sobreviventes desenvolvem perda irreversível da função neurológica e a taxa de letalidade atinge até 70%. Sabe-se que o TCE é um processo dinâmico, já que as consequências de seu quadro patológico podem ser momentâneas ou permanentes, de natureza física, cognitiva ou funcional. A Terapia LED Transcraniana (TLTC) se apresenta como alternativa ao tratamento de lesões secundárias ao TCE. Esta pesquisa teve como objetivo avaliar as condições hemodinâmicas antes e após a TLTC e verificar as possíveis alterações neurocognitivas mediatas e tardias decorrentes da TLTC. Trata-se de um estudo clínico, multidisciplinar, realizado com 10 pacientes, tratados com TLTC, o protocolo de três sessões por semana, durante seis semanas, totalizando 18 sessões. Os pacientes passaram por avaliação da hemodinâmica cerebral (Doppler transcraniano) em dois momentos e neuropsicológica em três momentos: pré, pós TLTC mediato e pós-TLTC tardio. Os resultados demonstram que houve alteração no Fluxo sanguíneo cerebral com melhora significativa ($p < 0,007$) da Vm de Pico Sistólico à esquerda e tendência de melhora na avaliação neuropsicológica da Figura Complexa de Rey, evocação tardia (E07) ($p < 0,078$) e na avaliação do Symbol Test ($p < 0,06$). Conclui-se que a TLTC favoreceu o aumento do Fluxo sanguíneo cerebral à esquerda, com repercussão nos ganhos neurocognitivos.

PALAVRAS CHAVE: LED, Traumatismos crânio encefálicos, Reabilitação neurológica.

ABSTRACT

Traumatic brain injury (TBI) is one of the main causes of morbidity and mortality among individuals aged 21-60 years, with about 500,000 people hospitalized in Brazil, some survivors develop irreversible loss of neurological function and lethality rate reaches up to 70%. It is known that the TBI is a dynamic process, the consequences of its pathological picture may be momentary or permanent, of the physical, cognitive or functional nature. The Transcranial LED Therapy (TLTC) is presented at the same time as the TBI. This study aimed to evaluate the hemodynamic conditions before and after the TLTC and to verify the mid and late neurocognitive changes. This is a multidisciplinary clinical study performed with 10 patients, treated with TLTC, the protocol of three weeks, for six weeks, totaling 18 sessions. The patients underwent evaluation of cerebral hemodynamics at two moments and neuropsychological at three moments: pre, post-TLTC and post-TLTC late. The results showed that there was alteration in the cerebral blood flow with the highest pressure ($p < 0.007$) of the Left Systolic Peak Vm and a trend of improvement in the neuropsychological evaluation of the Rey Complex Figure, late recall (E07) ($p < 0.078$), and in the Symbol Test ($p < 0.06$). It is concluded that TLTC favored the increase of left cerebral blood flow, with repercussion in the neurocognitive gains.

Keywords: LED, Traumatic brain injury, Neurological rehabilitation.

LISTA DE ACRÔNIMOS E ABREVIações

ACM – Artéria Cerebral Média

ATP – Trifosfato de Adenosina

BAI: Beck Anxiety Inventory

BDI-II: Beck Depression Inventory

CCO - Citocromo C oxidase

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

DP – Densidade de Potência

ECG – Escala de Coma de Glasgow

FAS: Verbal Fluency

FC - Frequencia Cardíaca

FSC – Fluxo Sanguíneo Cerebral

IP – índice de Pulsatilidade

IR – Índice de Resistência

LAD – Lesão Axonal Difusa

LASER- Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

LED - Light Emitting Diode

NIR – Near Infra Red

NO –Óxido Nítrico

PaCO₂ - Pressão arterial Parcial de CO₂

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAM –Pressão Arterial Média

PAS –Pressão Arterial Sistólica

PIC – Pressão Intracraniana

PIC – Pressão Intracraniana

PPC –Perfusão Periférica Cerebral

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test

RNS - Espécies Reativas de Nitrogênio

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

RVC – Resistência Vascular Cerebral

SAMU - Serviço de Atendimento Médico de Urgência

TCE- Traumatismo Crânio Encefálico

TLTC – Terapia LED Transcraniana

TMT A: Trail Making Test forms A

TMT B: Trail Making Test forms B

VFD - Velocidade de Fluxo Diastólico

VFS - Velocidade de Fluxo Sistólico

Vm – Velocidade Média

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Escala de Coma de Glasgow.

Figura 2. Polígono de Wills, principais vasos cerebrais avaliados no Doppler Transcraniano.

Figura 3. Diagrama do Fluxo do Protocolo de Pesquisa

Figura 4. Dispositivo empregado na TLTC, contendo 13 conjuntos de 4 LEDs em seu interior.

Figura 5. Espectro de emissão da radiação do LED.

Figura 6. Área Elipsóide

Figura 7. Imagem Tomográfica do Hematoma subdural agudo, com inchaço hemisfério Esquerdo

Figura 8. Imagem Tomográfica de Hemorragia subaracnóidea.

Figura 9. Imagem tomográfica de Lesão Axonal Difusa.

Figura 10. Imagem tomográfica de Contusões cerebrais bilaterais

Figura 11. Histograma da Avaliação do FSC nas ACMD e E, comparativo pré e pós-TLTC.

Figura 12. Histograma da Velocidade de Pico Sistólico comparativo dos hemisférios direito e esquerdo, pré e pós-TLTC.

Tabela 1. Características epidemiológicas e clínicas basais da amostra.

Tabela 2. Avaliação do Doppler Transcraniano Pré e Pós TLTC.

Tabela 3. Avaliação neuropsicológica Pré e Pós TLTC.

Tabela 4. Variação da avaliação Neuropsicológica Pré-TLTC e Pós TLTC

Tabela 5. Auto avaliação de Ansiedade e Depressão

Tabela 6. Variação da Auto-avaliação Neuropsicológica Pré-TLTC e Pós TLTC

QUADRO 1. Correlação entre área lesionada e a Vm das ACM direita e esquerda pré e pós TLTC.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
1.1 Objetivo Geral	6
1.2 Obetivos Específicos	6
2. REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1 Epidemiologia do TCE	7
2.2 Etiologia	9
2.3 Fisiopatologia do TCE	10
2.4 Respostas inflamatórias no TCE	12
2.5 Avaliação Clínica do TCE	15
2.6 Avaliação Hemodinâmica.....	19
2.7. Avaliação neuropsicológica	22
2.7.2 <i>Beck Anxiety Inventory - BAI-II</i>	23
2.7.3 <i>Stroop Test - Version Victoria (selective inhibition and attention)</i>	24
2.7.4 <i>Symbol Test - Digit Test (processing speed)</i>	24
2.7.5 <i>Rey Auditory Verbal Learning Test (long-term episodic memory)</i>	25
2.7.6 <i>Figure Rey (Visual construction)</i>	25
2.7.7. <i>FAZ Semântico</i> :.....	26
2.7.8 <i>Trail Making Test (TMT)</i>	26
2.8 Interação luz com tecido biológico	27
2.8 Terapia LED Transcraniana.....	32
3. MÉTODOS	36
3.1 Critérios de inclusão:	38
3.2 Critérios de exclusão:	38
3.3 Intervenções.....	40
3.4 Protocolo para o Doppler Transcraniano	40
3.5 Protocolo de Avaliação Neuropsicológica	41
3.7 Aspectos éticos, riscos e benefícios	46
4. RESULTADOS	49
5. DISCUSSÃO	64
6. CONCLUSÃO	71
7. REFERÊNCIAS	72
8. ANEXOS	83

1. INTRODUÇÃO

O Traumatismo crânio encefálico (TCE), configura como a principal causa de morbidade entre indivíduos de 21 a 60 anos e, nessa faixa etária, a taxa de letalidade pode atingir até 70%. Os indivíduos que sobrevivem ao TCE geralmente apresentam incapacidades temporárias ou permanentes, que impactam não apenas em sua qualidade de vida, mas, sobretudo em sua família. (GAUDÊNCIO, LEÃO; 2013).

Apesar do socorro imediato prestado pelo SAMU e Corpo de Bombeiros, nem sempre esse atendimento é capaz de evitar a morbidade decorrente deste tipo de trauma, parte daí a preocupação com a recuperação dos indivíduos que apresentam déficits físicos, cognitivos e emocionais em decorrência dos traumatismos crânio encefálicos. (GAUDÊNCIO, LEÃO; 2013)

Considera-se TCE qualquer lesão decorrente de um trauma externo, que acarreta alterações anatômicas do crânio, seja por fratura ou laceração do couro cabeludo, ou lesões que apresentem o comprometimento funcional das meninges, encéfalo ou um de seus sete vasos, resultando em alterações cerebrais. É um processo dinâmico, com repercussões momentâneas ou permanentes, de natureza física, cognitiva ou funcional. (MENON, SCHWAB, WRIGHT, MAAS, 2010 e CANOVA *et al*, 2010)

Diversas são as incapacidades decorrentes do TCE, dentre elas estão incapacidades físicas (visual, motora, de linguagem ou olfativa); Incapacidades cognitivas (comprometimento ou redução da memória, déficit de aprendizagem, prejuízo nas funções executivas) e impacto comportamental/emocional, como perda de autoconfiança, comportamento infantil, motivação diminuída, e mais

comumente, irritabilidade e agressão. (CANOVA *et al.*, 2010)

Quando um TCE é provocado por um mecanismo brusco que envolva aceleração/desaceleração ocorre trauma do encéfalo, que geralmente está acompanhado de grandes variáveis e forças rotacionais, causando rupturas dos axônios (lesão por cisalhamento) e da microvasculatura, denominado Lesão Axonal Difusa (LAD), esta lesão multifocal, aparece ao longo da substância branca profunda e subcortical, particularmente comum às estruturas da linha média, incluindo o esplênio do corpo caloso e tronco cerebral. (KONDO *et al.* 2010)

Estima-se que cerca de 50% de pacientes vítimas de TCE grave apresentam LAD, um terço deles culminam com óbito. Sendo por essa razão, considerada a principal causa de morbidade entre estes pacientes, além disso, geralmente associada ao déficit neuro-psicológico persistente, bem como ao comprometimento da consciência de forma mais frequente que em outros tipos de lesões primárias. (MUJICA *et al.*, 2003)

O espectro da LAD contempla, desde a sua forma mais leve (concussão), quando há apenas alterações na excitabilidade neuronal sem danos à estrutura celular, até nos casos mais graves, quando ocorre dano axonal difuso em nível microscópico (GENNARELLI *et al.*, 1982).

Os danos ocasionados pelo TCE desencadeiam diversos tipos de respostas inflamatórias, alguns estudos clínicos constataram que após o TCE houve acúmulo de vários tipos de células inflamatórias reativas, bem como a expressão de um certo número de fatores inflamatórios, estas células têm sido identificadas em torno das lesões ou contusões cerebrais em conjunto com a

microglia, granulócitos polimorfonucleares, macrófagos e linfócitos-T. Além disso, muitos fatores inflamatórios, como a histamina, prostaglandinas e várias citocinas, estão cada vez mais evidenciadas no sangue em torno lesões contusas.(ANDRADE, *et al.*, 2009)

Em busca de alternativas ao tratamento das lesões inflamatórias a literatura, tem demonstrado bons resultados obtidos a partir da Terapia Led Transcraniana (TLTC) devido à sua capacidade de proporcionar ao organismo uma melhor resposta inflamatória e consequente redução do edema, dos sintomas dolorosos e por proporcionar a bioestimulação celular (LINS, *et al.*, 2010).

Os LEDs (*Light Emitting Diode*) são dispositivos semicondutores, bastante utilizados em experimentos, por sua alta intensidade de radiação luminosa, com baixa produção de calor, além disso, tem demonstrado todos os efeitos supracitados com a mesma eficácia no processo de reparo tecidual em processos não térmicos.

A terapia luminosa LASER/LED, se apresenta como radiação eletromagnética, com comprimento de onda no espectro do vermelho visível e do infravermelho; sua eficácia se baseia na premissa do metabolismo energético celular dos mamíferos, a partir de moléculas fotorreceptoras, são elas: hemoglobinas, mioglobinas e citocromo C oxidase (CCO), presentes nas mitocôndrias (BEAUVOIT, KITAI, CHANCE; 1994).

Para obtenção do efeito biológico, é necessário que um fóton seja absorvido por alguma molécula dentro do tecido, o principal cromóforo absorvedor de luz vermelha é o Citocromo C Oxidase (CCO), identificado por

Karu em 1999, é a IV unidade na cadeia respiratória mitocondrial e possui picos de absorção no espectro NIR, vermelho e azul. A absorção de fótons pode estimular a atividade da CCO, promovendo a fotodissociação do óxido nítrico inibitório (NO) que pode ligar-se aos centros de cobre e radicais heme na enzima, impedindo que o oxigênio tenha acesso aos locais ativos, promovendo o aumento do consumo de oxigênio e da produção de ATP pela membrana mitocondrial. (HAMBLIN, 2018)

Considerando as respostas inflamatórias desencadeadas pela ruptura dos axônios (lesão por cisalhamento) e as alterações provocadas na microvasculatura dos indivíduos vítimas de TCE; o déficit neuro-psicológico persistente, e a possibilidade de comprometimento da consciência nestes indivíduos; os resultados positivos dos estudos recentes que utilizaram a fototerapia obtida à partir da radiação LASER/LED; os estudos que demonstraram uma resposta efetiva à inflamação com conseqüente redução do edema, a TLTC será capaz de reduzir as respostas inflamatórias nos casos de TCE tardio? Será capaz de recuperar a circulação cerebral e assim reduzir déficits físicos, cognitivos e emocionais decorrentes do TCE?

A TLTC tem se mostrado promissora como opção terapêutica para minimizar déficits cognitivos em pacientes com doenças crônicas neurodegenerativas e tem sido utilizada para modular funções neurológicas e psicológicas, e por isso, tem despertado o interesse entre os pesquisadores e clínicos nos últimos anos. (LAPCHAK, 2012; ROJAS, 2013; NAESER; 2011; NAESER *et al.*, 2014, HAMBLIN, 2018)

Sua utilização fundamenta-se na perspectiva de que as mudanças indutoras da sinaptogênese ou de excitabilidade cortical possam levar a uma

reorganização da rede funcional responsável pela função cognitiva prejudicada.
(LAPCHAK, 2012)

1.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos precoces e tardios da Terapia Led Transcraniana (TLTC) em pacientes com TCE, acompanhados no Ambulatório de Neurotraumatismo da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e no Instituto Salgado de Saúde Integrada situado em Londrina-PR.

1.2 Objetivos Específicos

Avaliar as condições hemodinâmicas antes e após a TLTC em pacientes com Traumatismo Crânio encefálico, acompanhados no Ambulatório de Neurotraumatismo da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e no Instituto Salgado de Saúde Integrada, situado em Londrina, Paraná.

Verificar de forma prospectiva as possíveis modificações neurocognitivas em decorrência do uso da estimulação TLTC, levando-se em consideração:

- Aspectos neuropsicológicos: memória, funções executivas, atenção, aprendizagem, velocidade de processamento;
- Intensidade dos sintomas depressivos;
- Intensidade dos sintomas ansiosos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia do TCE

O trauma é considerado a primeira causa de morte no mundo, entre pessoas de 5 a 44 anos de vida, é responsável por cerca de 10% do total de mortes, na maioria das vezes o trauma ocorre em decorrência do trânsito, ocasionando altas taxas de morbidade em pessoas em idade produtiva, sendo por esta razão considerado um problema de saúde pública em âmbito mundial. (WHO, 2011)

O relatório Global de Situação da Segurança no Trânsito publicado pela Organização Mundial de Saúde em dezembro de 2018 apresentou dados alarmantes sobre o número de mortes no trânsito, cerca de 1,35 milhões de pessoas morrem anualmente vítimas de algum tipo de acidente. (WHO, 2018)

A Organização Pan Americana de Saúde em 2012 já destacava o Brasil como um dos países que lideram o ranking de acidentes de trânsito nas Américas. Os traumatismos respondem por cerca de 150 mil mortes e mais de 5 milhões de pessoas incapacitadas a cada ano, decorrentes desses acidentes, numa equivalência de 35 pessoas incapazes para cada morte.(OPAS, 2012)

Nos Estados Unidos, estima-se que existam cerca de 5.300.000 cidadãos vivendo com incapacidades relacionadas ao TCE com custo médio anual de US \$ 65 bilhões. Sendo, portanto, considerado um problema de saúde global, que exerce grande impacto socioeconômico mundial (NAESER *et al.*, 2014; COLE, 2004; HYDER *et al.*, 2007).

Os diversos estudos que traçam o perfil epidemiológico dos indivíduos vítimas de TCE descrevem que este tipo de trauma é mais frequente entre indivíduos do sexo masculino; com idade entre 21 e 60 anos, sendo a idade

média de 34,6 anos ($\pm 16,7$); mais de 50% são vítimas de acidentes de trânsito e não faziam o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI), como capacete e cinto de segurança; 30% dos acidentes ocasionados por queda e 20% decorrentes da violência. (GAUDÊNCIO e LEÃO, 2013; FERNANDES e SILVA, 2013; RUY e ROSA, 2011)

Em relação à gravidade do trauma, percebe-se a maior incidência de TCE leve, (70 a 85% dos casos) e, geralmente, evoluem com boa recuperação até três meses após o evento. No entanto, a literatura descreve que cerca de 3% a 22% desses pacientes tendem a apresentar sintomas persistentes com agravamento do quadro e disfunção neurológica grave. (GENTILE *et al.*; 2011;19, NAESER *et al.*, 2014)

O TCE grave, de elevada incidência no Brasil, leva anualmente, cerca de 500 mil pessoas a internação hospitalar, destas 75 a 100 mil pessoas vão a óbito no decorrer de horas, enquanto outras 70 a 90 mil desenvolvem perda irreversível de alguma função neurológica. Em uma Unidade de Terapia Intensiva os achados demonstraram que 67,7% dos pacientes apresentaram TCE grave, 6,5% moderado e 10,8% leve. (RAMOS *et al.*, 2010; RUY, ROSA, 2011; BENITES e SALATI, 2018)

Fernandes e Silva (2013) identificaram 52.087 óbitos em decorrência de TCE, as hospitalizações concentraram-se entre os homens (81,5%) e indivíduos mais jovens (53%), com permanência hospitalar de até três dias (49%). Excetuando-se as lesões não identificadas, as lesões difusas foram os diagnósticos mais frequentes (36,3%).

Considerando os dados expostos, o TCE deve ser visto como uma doença

da sociedade moderna, presente em todo o território nacional e em todas as idades, que acomete principalmente os homens em idade produtiva. Por esta razão, torna-se imprescindível a criação de mecanismos que auxiliem a minimizar o impacto de suas consequências à população.

2.2 Etiologia

O Ministério da Saúde (2013; 2015) relacionou o TCE ao grupo de patologias por causas externas, geralmente associadas aos seguintes eventos:

Acidentes de trânsito: que respondem por quase 50% deste tipo de trauma, atinge a faixa etária de adolescentes e adultos jovens, dos 15 aos 24 anos, os acidentes de trânsito são responsáveis por mais mortes que todas as outras causas juntas.

Quedas: que respondem por 30% das estatísticas e concentra um grande número de idosos. Entretanto, no Brasil são muito frequentes as quedas de lajes, que são ignoradas pelas estatísticas internacionais.

Causas violentas: respondem por 20% das estatísticas os ferimentos por projétil de arma de fogo e armas brancas.

O estudo de Ruy e Rosa, (2011) confirma os dados do Ministério da Saúde, onde os acidentes de carro ou moto lideram o ranking com 55,9%, seguido de atropelamento 19,4% e queda 15,1%.

Importante ressaltar que a associação com bebidas alcoólicas ocorre em 72% dos casos de TCE. As medidas profiláticas como o uso de cinto de segurança e o uso do EPI (como: capacete ao conduzir motos, bicicletas e skates) reduzem em até 60% a ocorrência do TCE grave e 30% da mortalidade

(BRASIL, 2015).

2.3 Fisiopatologia do TCE

As lesões traumáticas cerebrais estão presentes de forma única em cada paciente e de acordo com os fatores desencadeantes, que podem ser altamente complexos, existindo por isso, uma grande variedade de lesões com uma infinidade de combinações de acordo com o grau de gravidade e localização específica de cada uma delas (PRIETO *et al.*, 2009).

Gennarelli *et al.* (1982) classificaram as lesões do TCE em 5 grandes grupos: fraturas do crânio, lesões focais, lesões difusas, lesões penetrantes e lesões por explosão. De modo geral estas lesões podem estar associadas em um mesmo paciente, porém com predomínio de uma delas.

A lesão encefálica definitiva se estabelece em consequência do TCE, como resultado de mecanismos fisiopatológicos que se iniciam logo após o acidente e se estendem por dias a semanas e classificam-se em: lesões cerebrais traumáticas primárias e secundárias. (ANDRADE *et al.*, 2010)

Gentile *et al.* (2011) descreveram a lesão primária como aquela ocorrida no momento do trauma ou logo após, como consequência da biomecânica, das forças rotacionais e do impacto do encéfalo na calota craniana. Tais lesões resultam da interação de fatores intra e extra-cerebrais, como um processo patológico que apresenta manifestações clínicas tardias e determina o trauma e as possíveis lesões secundárias.

Para Andrade *et al.* (2010) as lesões secundárias decorrem de agressões

iniciadas após o momento do acidente, com intercorrências clínicas como: hipotensão arterial, hipoglicemia, hipercarbia, distúrbios hidroeletrólíticos, hipóxia respiratória e anêmica. Tais eventos são reconhecidos como desencadeantes da lesão secundária, resultantes da interação de fatores intra e extra cerebrais, que se somam para inviabilizar a sobrevivência de células encefálicas poupadas pelo trauma inicial. Já os distúrbios metabólicos, infecciosos sistêmicos, a presença de substâncias neurotóxicas, a hidrocefalia e alterações hemodinâmicas no espaço intracraniano são eventos posteriores, mas não menos importantes para o trauma secundário. Por fim, os mecanismos de morte celular, neuronal, endotelial e glial por distúrbios iônicos e bioquímicos, estão relacionados tanto à lesão primária quanto à secundária.

Segundo Andrade *et al.*(2009) as lesões focais são facilmente identificadas pelos exames tomográficos e de imagem, elas incluem as contusões cerebrais e os hematomas intra e extra-cerebrais ou áreas isquêmicas delimitadas que acometem apenas uma região do cérebro; já as lesões difusas geralmente estão presentes em pacientes com danos neurológicos progressivos, acometem o cérebro como um todo, sua presença pode ser inferida ou suspeita diante da ausência de achados patológicos nos exames de imagem, estão frequentemente associadas a forças cinéticas que levam a rotação do encéfalo dentro da caixa craniana.

As lesões difusas diferem das focais pelo fato de geralmente não apresentarem dano estrutural macroscópico. Neste tipo de lesão o encéfalo e a caixa craniana, que possuem densidades diferentes, quando submetidos às mesmas forças inerciais, respondem de forma desigual, provocando descompasso de movimentos ao promover a ruptura de veias cerebrais que

desembocam nos seios durais, bem como impacto e laceração do parênquima contra as estruturas rígidas do crânio. Somado a esse mecanismo como a região central do encéfalo é relativamente fixa, em virtude da presença do tronco encefálico, as regiões periféricas do cérebro e cerebelo tendem a apresentar maior amplitude de movimento, gerando o estiramento de axônios e de vasos sanguíneos cerebrais, o que pode resultar desde uma disfunção temporária até ruptura dessas estruturas (GENNARELLI *et al.*, 1982; ANDRADE *et al.*, 2010).

2.4 Respostas inflamatórias no TCE

As respostas inflamatórias geradas pelos Traumatismos Crânio Encefálicos ocorrem em dois momentos distintos: Respostas Imediatas e Lesões secundárias.

As Respostas imediatas desencadeiam alterações vasculares, migração e ativação de leucócitos, reações sistêmicas com acúmulo de células inflamatórias e reativas, bem como a expressão de fatores inflamatórios, em torno das lesões cerebrais, em conjunto com a microglia, granulócitos polimorfonucleares, macrófagos e linfócitos-T. Além disso, a histamina, prostaglandinas e várias citocinas, podem ser evidenciadas no sangue em torno lesões contusas (ANDRADE, *et al.*, 2009).

As alterações bioquímicas, também observadas imediatamente após o TCE, provocam a interrupção das funções de membrana, originando alterações nos neurotransmissores, com potencial liberação do glutamato, que é um neurotransmissor excitatório. Tais perturbações desencadeiam uma cascata de

eventos que interrompem a função celular normal, altera o metabolismo de glicose e induz a produção de radicais livres, prejudicando a função mitocondrial. Além disso, de acordo com a gravidade do trauma, ocorre elevada liberação de potássio, inibindo a atividade neuronal, com acúmulo de íons de Cálcio nos neurônios, prejudicando a função neuronal. (HENDERSON, MORRIES; 2015)

As lesões secundárias ao TCE decorrem de fatores que contribuem para a morte celular, geralmente estão associados à hipóxia, distúrbios metabólicos iniciais e hipertensão intracraniana, se apresentam como cascatas de reações bioquímicas complexas e alterações fisiopatológicas que são extremamente lesivas para as células do sistema nervoso central (SNC) e têm papel importante na fisiopatologia do TCE (SILVA, 2009).

Durante o processo de cicatrização os granulócitos neutrófilos, são facilmente visualizados através da microscopia eletrônica, estas são as primeiras células a aparecerem nas bordas do tecido ferido, cerca de três horas após a lesão. Neste momento, sua principal função não é a fagocitose, mas sim, a destruição enzimática da fibrina. Logo em seguida, aparecem os monócitos, que, aproximadamente no quinto dia, se transformam em macrófagos. Estas células de defesa, grandes produtoras de enzimas proteolíticas, são fagocitárias por excelência e também exercem outras funções, tais como: a formação e a migração de fibroblastos e o estímulo à neoformação vascular (LINS *et al.*, 2010)

As citocinas são mediadores químicos do processo inflamatório, proteínas classificadas como baixo peso molecular, secretadas no espaço extracelular ou expressas na superfície das células, produzidas por vários tipos de células, principalmente por linfócitos e macrófagos ativados. Nas lesões no SNC, diversas citocinas podem ser expressas por células residentes neste sistema, como as

micróglia, que atuam como moléculas sinalizadoras, modulando a função de outros tipos celulares. A regulação da resposta inflamatória depende da migração de populações leucocitárias. (SILVA *et al.*, 2009)

O TCE desencadeia uma variedade de cascatas biológicas no tecido lesionado, que podem ser ativadas por duas vias distintas, referidas como vias intrínseca e extrínseca (SATCHELL *et al.*; 2005).

A via intrínseca resultará em apoptose, que é um fenômeno muito rápido, reconhecido por apresentar características morfológicas marcantes e coordenadas, onde ocorre a retração celular, resultando na perda da aderência com a matriz extracelular e células vizinhas. As organelas mantêm sua morfologia, exceto a mitocôndria que pode apresentar ruptura da membrana externa e, conseqüente liberação do Citocromo C Oxidase, a cromatina sofre condensação e se concentra junto à membrana nuclear que se mantém intacta. A seguir a membrana forma prolongamentos e o núcleo se desintegra em fragmentos envoltos pela membrana nuclear. Os prolongamentos aumentam e rompem, formando corpos apoptóticos que são rapidamente fagocitados por macrófagos e removidos sem causar o processo inflamatório. Em geral o citocromo C está aumentado no líquido cefalorraquidiano das vítimas de TCE. (GRIVICICH, REGNER, ROCHA; 2007; OLIVEIRA, IKUTA, REGNER, 2008).

A via extrínseca é desencadeada por sinais que surgem dos receptores de morte, que reconhecem um ligante específico, esta ligação é capaz de ativar a cascata de caspases (caspases-8 que ativará caspase-3), executando a morte por apoptose. (CARNEIRO, 2009; OLIVEIRA, IKUTA, REGNER, 2008).

O estresse oxidativo e a excitotoxicidade gerados após o TCE são estímulos

importantes para desencadear o mecanismo de necrose, que se apresenta como um processo de falência energética, por incapacidade celular de manter sua homeostase, trata-se de um processo menos organizado e que envolve uma resposta inflamatória de maior intensidade ao seu redor. (ANDRADE *et al.*, 2009)

2.5 Avaliação Clínica do TCE

A avaliação clínica do paciente vítima de Traumatismo Crânio Encefálico requer do profissional a expertise para identificar sinais que, por suposto, poderão caracterizar o risco de morte iminente, para tanto se torna necessário o uso instrumentos que facilitem a identificação dos sinais clínicos agudos.

A Escala de Coma de Glasgow (ECG), descrita por Teasdale e Bond em 1974, têm sido recomendadas para avaliar a capacidade funcional global em estudos clínicos de vítimas de TCE grave, mas pode também ser utilizada em grupos com TCE de moderada gravidade, a fim de mensurar o nível de consciência. (BRASIL, 2015)

Cannova *et al.* (2010) descreveram o conceito do nível de consciência como: “*o grau de alerta comportamental que o indivíduo apresenta*”. Entretanto, podemos observar uma grande possibilidade de variações desse parâmetro. Assim, torna-se imprescindível a utilização da ECG.

A ECG, de uso mundial, facilita a comunicação oral e escrita sobre informações do paciente entre a equipe, além disso, estabelece um sistema capaz de acompanhar a evolução do nível de consciência, empregando alguns indicadores como: abertura ocular, melhor resposta verbal e melhor resposta

motora, para a diferenciação entre os itens: padrão flexor, retirada inespecífica e localização de estímulos, são atribuídos valores para cada achado no paciente.

A aplicação da ECG é rápida, de avaliação fácil e ampla, por se constituir em um método que avalia não só a gravidade do TCE, mas também a deterioração do quadro neurológico. Por isso, ela tem sido utilizada com frequência, principalmente nos quadros agudos e de traumas. Nessa escala a maior dificuldade está no indicador de melhor resposta motora. (BRASIL, 2015; CANNOVA, 2010)

Na avaliação da ECG é fundamental a observação da resposta pupilar, (tamanho e a reatividade), para detectar mecanismos de lesão como: do nervo óptico, ou lesão do III par craniano (óculomotor), disfunção pontina e uso de drogas. A avaliação das pupilas pode indicar o estado de gravidade dos pacientes, uma vez que pupilas fixas bilateralmente ocorrem em 20% a 30% dos pacientes com Glasgow < 8, esses pacientes costumam apresentar sobrevida menor do que os pacientes que se apresentam nas mesmas condições, mas com pupilas reativas bilateralmente. Assim como, as assimetrias estão associadas à lesão expansiva, necessitando de descompressão cirúrgica em mais de 30% dos casos. (GENTILE *et al.*, 2011)

Desta forma, a ECG pode ser utilizada como indicador prognóstico, através da previsão do resultado funcional, é subdividida categoricamente pela gravidade do traumatismo craniano através de uma pontuação: trauma leve (13 a 15), moderada (9 a 12) e grave (inferior ou igual a 8). No presente estudo, a pontuação da ECG foi feita no momento da admissão do doente no pronto socorro e de acordo com o protocolo institucional, utilizou-se a classificação descrita na Figura 1 acrescida de uma informação, uma vez que os pacientes

classificados com ECG 3T faziam referência a pontuação 3 acrescida da necessidade de entubação oro-traqueal.

A ECG foi revisada em 2017 pelo Institute of Neurological Sciences NHS Greater Glasgow and Clyde, com a finalidade de reforçar a abordagem no padrão de avaliação e, portanto, aumentar a consistência de sua utilização, de maneira a definir melhor as etapas realizadas na avaliação de cada componente, estabelecendo uma padronização para a estimulação com ênfase no relatório dos três componentes em vez da soma total.

No entanto, no presente estudo, a ECG utilizada foi a mais antiga, por tratar-se de pacientes com TCE anteriores ao ano de 2017.

Figura 1. Escala de Coma de Glasgow.

PARÂMETRO	RESPOSTA	PONTUAÇÃO
Abertura ocular	Espontânea	4
	Ao comando verbal	3
	Ao estímulo doloroso	2
	Nenhuma	1
Resposta Verbal	Sons apropriados, sorriso social, segue com os olhos	5
	Choro consolável	4
	Choro inconsolável, irritável	3
	Inquieto, agitado	2
	Nenhuma	1
Resposta motora	Movimentos intencionais espontâneos	6
	Retirada em flexão à dor localizada	5
	Retirada em flexão generalizada	4
	Postura de flexão (decorticação)	3
	Postura de extensão (descerebração)	2
	Nenhuma	1

Os pacientes classificados como 3T foram entubados antes da entrada no Pronto Socorro.

Fonte: Adaptado de SMELTZER & BARE; 2012

2.6 Avaliação Hemodinâmica

O cérebro humano, em condições normais, consome cerca de 25% do débito cardíaco e utiliza cerca de 20% de Oxigênio (O₂) em condições normais. A maior parte da energia é obtida exclusivamente a partir do processo metabólico aeróbio, por essa razão qualquer redução no fornecimento de nutrientes (principalmente a glicose) e oxigênio cerebral ocasionam danos neuronais. De modo geral, o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) possui auto-regulação dissociada da pressão sistêmica. O Traumatismo crânio encefálico é um dos eventos que comprometem a auto regulação cerebral e comprometem o FSC, tornando o cérebro vulnerável a eventos isquêmicos ou hemorrágicos. (HARATZ, 2014; SHU, B.S; KITA, W.S.; FIGUEIREDO, E.G; *et al.*, 2012)

Conceitua-se auto-regulação cerebral como a capacidade dos vasos sanguíneos em manter o FSC relativamente constante em níveis variáveis de Pressão Arterial Média (PAM). As mudanças repentinas na PAM ocasionam mudanças simultâneas do FSC, desencadeando uma série de outras respostas. Mas, em eventos como o TCE, o FSC torna-se dependente da PAM, dessa forma se a PAM se eleva, o FSC também se eleva e pode causar um aumento no volume cerebral. Se a PAM cai, o FSC também diminui, reduzindo assim a PIC, podendo acarretar isquemia e necrose (KOIZUME, 1981).

A auto-regulação comprometida, com redução do FSC e relativa redução da oxigenação, desencadeará uma sequência complexa de eventos na tentativa de restaurar o equilíbrio entre a oferta e a demanda de O₂, por meio da ativação de óxido nítrico (NO) e outros metabólitos no endotélio arterial, levando a vasoconstrição. Este quadro pode levar dias até a sua normalização,

comprometendo as funções hipotalâmicas, gerando desequilíbrio energético celular associado a disautonomia simpática. (SHU, B.S; KITA, W.S.; FIGUEIREDO, E.G; et al, 2012; DAMIANI, DAMIANI; 2017)

O Óxido Nítrico (NO) é uma molécula gasosa, lábil, inorgânica, liberada a partir de células endoteliais e neurônios nitrérgicos perivasculares, é responsável pela vasodilatação cerebral, diminuição da resistência cerebrovascular e aumento do FSC. Além disso, atua no endotélio como um agente antiplaquetário, antitrombótico, antiproliferativo e antiaterosclerótico. Dessa forma, a disfunção endotelial e o comprometimento neuronal do NO desencadeiam distúrbios circulatórios cerebrais importantes. (SHU, B.S; KITA, W.S.; FIGUEIREDO, E.G; et al., 2012; HENDERSON, MORRIES; 2015)

O aumento do FSC possui correlação direta com o aumento da Perfusão Periférica Cerebral e é inversamente proporcional à Resistência vascular periférica (RVC). A Lei de Poiseuille relaciona o FSC fisiológico as diversas variáveis do sistema circulatório cerebral, repercutindo assim nas funções cerebrais, que dependem em especial, do fluxo na Artéria Cerebral Média.

Daí a necessidade de avaliação das condições hemodinâmicas continuamente, geralmente realizada pelas medidas de pressão de perfusão cerebral (PPC), pressão intracraniana (PIC), frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PAM). Em indivíduos hígidos, o FSC varia em média 50-55ml/100g/min e a PPC aproximadamente 70mmHg, a FC:60 a 80BPM e a PAM pode ser calculada a partir da seguinte fórmula:

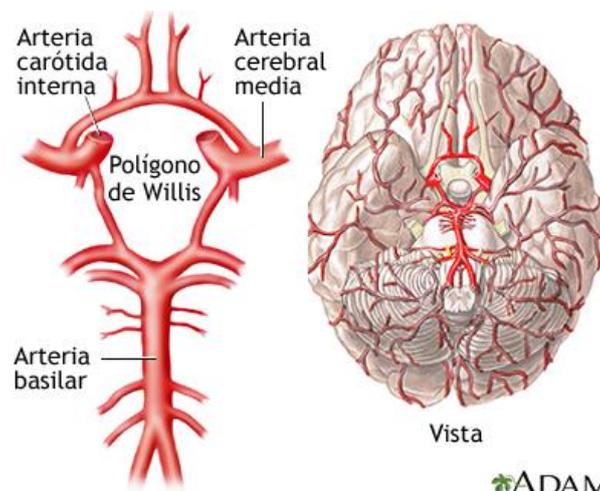
$$\text{PAM} = \frac{\text{PAS} + (2 \times \text{PAD})}{3}$$

Eq. nº1

No paciente hospitalizado essas medidas geralmente ocorrem de forma invasiva, entretanto o uso de transdutores de dedo dispensa o procedimento invasivo e permitem uma avaliação hemodinâmica confiável. (TRUIJEN *et al.*, 2012)

O Doppler transcraniano, é um exame não invasivo que avalia as condições hemodinâmicas do cérebro por meio de um sistema de emissão pulsada de ondas sonoras de baixa frequência, que permite medir a velocidade de fluxo cerebral nas principais artérias do polígono de Willis em tempo real e apresenta inúmeros benefícios, dentre eles o fato de poder ser realizado à beira do leito e dispensar a utilização de contrastes tóxicos. (HARATZ, 2014)

Figura 2. Polígono de Willis, principais vasos cerebrais avaliados no Doppler Transcraniano.



FONTE: https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/18009.htm

Os achados de maior valor na interpretação do Doppler transcraniano são a velocidade média (V_m) de fluxo e o índice de pulsatilidade (IP), descrito pelo grau de variabilidade entre a velocidade máxima de fluxo que ocorre durante as

diferentes fases do ciclo cardíaco (sístole e diástole), demonstrando a resistência periférica do órgão suprido pela artéria analisada, considera-se valores médios normais de velocidade de fluxo na Artéria Cerebral Média de 41 a 67cm/s. (RADANOVIC, M. SCAFF, M; 2001).

2.7. Avaliação neuropsicológica

Os aspectos neuropsicológicos são relevantes para determinação do prognóstico dos danos ocasionados em vítimas de TCE, portanto, torna-se necessária a avaliação dos aspectos emocionais e das funções cognitivas para a execução das atividades de vida diária, sua complexidade e severidade; que estão diretamente relacionadas ao tipo de lesão cerebral, extensão e gravidade dos danos neuronais, assim como as características sócio demográficas e de personalidade da vítima de TCE.(COTRENA, FIGUEIREDO, FONSECA; 2015)

Nesta pesquisa, foram utilizados dois instrumentos auto-avaliativos e uma bateria de testes apresentados a seguir:

2.7.1 Beck Depression Inventory - BDI-II

Criado em 1961 por Beck, Ward, Mendelson, Mock e Erbaugh, é um dos instrumentos mais utilizados para a auto-avaliação da gravidade dos sintomas depressivos (ANEXO C) tanto em pacientes psiquiátricos, quanto em condições normais. A versão utilizada nesta pesquisa foi revisada em 1996, por Beck, Steerr e Brown, com a finalidade de identificar com mais acurácia os sinais episódios depressivos. É composto por 21 itens, onde cada qual consiste em quatro declarações de auto avaliação, pontuadas de 0 a 3, com **Índices crescentes** que indicam **maior gravidade da depressão**. As respostas são somadas para produzir uma pontuação total que varia de 0 a 63. (WANG, GORENSTEIN; 2013)

2.7.2 Beck Anxiety Inventory - BAI-II

O inventário de ansiedade de Beck também foi desenvolvido por Aron Beck e colaboradores em 1988 (ANEXO D), é uma das escalas de avaliação clínica, baseada em questionário de auto relato, contendo 21 questões de múltipla escolha, utilizada para medir a severidade da ansiedade de um indivíduo.

Considerado um inventário de alta confiabilidade, permite diagnosticar grupos como ansiosos (transtornos de pânico, ansiedade generalizada, etc.) de grupos diagnosticados como não ansiosos (depressão maior, depressão atípica, etc.).

Cada questão apresenta quatro possíveis respostas, e a que se assemelha mais com o estado mental do indivíduo deve ser sinalizada. A BAI pode ter um resultado máximo de **63** e as categorias com variações de grau mínimo de ansiedade a **ansiedade severa**. (QUINTÃO, DELGADO e PRIETO, 2013)

2.7.3 Stroop Test - Version Victoria (selective inhibition and attention)

Desenvolvido inicialmente por Ridley Stroop em 1935, o Stroop Color-Word Test (ANEXO E) foi criado com a finalidade de avaliar as interferências e os efeitos em reações verbais sequenciais, é um Instrumento clássico para a avaliação da atenção seletiva, velocidade de processamento e construção da função executiva chamada "inibição" e "controle".

Em 1998 Spreen e Strauss desenvolveram uma versão do Stroop Color-Word Test, denominada Victoria Stroop Test (VST), essa versão dispensa um tempo curto para administração, (cerca de cinco minutos) é uma versão psicometricamente sólida da tarefa original da Stroop (MALEK *et al.*, 2013).

Conta com 3 cartões apresentados em tempos diferentes, onde se propõe a leitura de cores, no segundo cartão a leitura de palavras coloridas (avalia atenção seletiva) e no terceiro cartão (interferência de cores). Em cada cartão, o sujeito é solicitado a dizer o nome das cores o mais rapidamente que conseguir. **O escore é inversamente proporcional ao tempo realizado em cada cartão.** (STRAUSS *et al.*, 2006).

2.7.4 Symbol Test - Digit Test (processing speed)

Desenvolvido por Aaron Smith para visualizar o estado cognitivo, publicado originalmente em 1973 e posteriormente revisado em 1982, com o objetivo de medir a eficácia do processamento da informação usando uma tarefa de substituição de símbolos por dígitos (ANEXO F).

Comumente utilizado para avaliação da função cognitiva em pacientes com dano cerebral, demência, idade e depressão, o teste consiste em uma folha de papel com uma sequência de nove símbolos e nove números correspondentes

(chave), por exemplo: 1 / -, 2 / \perp ... 7 / \wedge , 8 / X, 9 / =. Sob cada dígito, o sujeito deve escrever o símbolo correspondente de forma rápida e correta, dentro de um tempo pré-estabelecido. O teste pode ser administrado em modalidades escritas e orais, o indivíduo tem um tempo médio de 90 a 180 segundos para responder, o desempenho é avaliado conforme o êxito em menor tempo (NOCENTINI *et al.*, 2006).

Neste estudo o *Simbol Test* foi aplicado com a finalidade de avaliar a velocidade de processamento.

2.7.5 Rey Auditory Verbal Learning Test (long-term episodic memory)

O Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva Rey (RAVLT) é um dos instrumentos de avaliação neuropsicológica mais utilizada na América do Norte, por sua eficiência na avaliação da memória episódica (ANEXO G). Ele avalia a memória imediata, o aprendizado verbal, a suscetibilidade à interferência (pró-ativa e retroativa) e a retenção de informações após um período de tempo e o reconhecimento da memória. Tal avaliação busca vincular déficits de memória com desempenho prejudicado em tarefas específicas.

É um teste de alta sensibilidade para diferentes distúrbios neurológicos e psiquiátricos, onde procede-se uma leitura inicial de uma relação de substantivos comuns e espera-se que o indivíduo repita, ainda que aleatoriamente o maior número de palavras, evocando assim sua memória imediata.

2.7.6 Figure Rey (Visual construction)

Denominado Teste de Figura Complexa de Rey-Osterreith (ROCFT) este

instrumento é amplamente utilizado para investigar pessoas com danos cerebrais e avaliar a memória episódica visual, planejamento, habilidades organizacionais, além do desempenho visuo-espacial e nos adultos, também permite avaliar a função executiva (ANEXO H). O indivíduo é estimulado a copiar figuras desenhadas em um cartão, após 5 minutos, solicita-se redesenhar a primeira figura, o teste se repete após interferências, onde são solicitadas 6 evocações sobre a Figura complexa de Rey (POULTON, MOFFITT; 1995)

2.7.7. FAS Semântico:

Trata-se de um teste de avaliação de fluência verbal com critério fonológico, onde os sujeitos devem produzir palavras com determinadas características, iniciadas com determinada letra, sendo o emprego das letras F-A-S, em um intervalo usualmente de 60 segundos (ANEXO I). Na tarefa de fluência com critério semântico, a condição é que tais palavras pertençam a uma categoria semântica definida pelo avaliador (por exemplos: animais, frutas e verduras, utensílios da cozinha, itens de supermercado ou nomes de pessoas). Na tarefa de evocação de verbos, devem ser produzidas apenas palavras dessa classe gramatical (OPASSO, BARRETO e ORTIZ, 2016).

2.7.8 Trail Making Test (TMT)

Trata-se de um teste composto por duas partes A e B, que se propõe avaliar a atenção seletiva e alternada, do rastreo visual complexo e a destreza motora (Parte A- ANEXO J) e processos executivos (Parte B- ANEXO K). Na **parte A**, o participante deveria traçar linhas conectando, consecutivamente, círculos numerados. Na parte B, o participante deveria traçar linhas conectando

alternadamente círculos com letras e números, mantendo a sequência crescente. São avaliados o tempo dispendido e o número de erros cometidos em cada parte (VALENTIN *et al.*; 2015).

2.8 Interação luz com tecido biológico

A terapia luminosa de baixa intensidade teve seu início no final da década de 60, com dispositivos denominados "***light amplification by stimulated emission of radiation***", correspondente ao acrônimo LASER, que traduzido livremente significa "amplificação de luz por emissão estimulada de radiação"; e LED, acrônimo de "***light emitting diode***", ou seja, "diodos emissores de luz", seu uso na área biomédica ganhou força devido à interação luminosa com tecidos biológicos, com excelentes resultados terapêuticos (SANTOS, 2013).

Embora existam algumas semelhanças entre o LASER e o LED, do ponto de vista espectral, o LED é uma fonte de radiação mais ampla, incoerente que possui densidade de energia distribuída em uma banda eletromagnética maior, favorecendo maior interação com grupo de fotorreceptores. Além disso, apresenta grande divergência do feixe luminoso e alta potência óptica de saída, o que proporciona menor dispersão material, com baixo custo, é indolor e bastante eficiente em diversas modalidades terapêuticas (CORAZZA, 2005; SANTOS, FILHO E NICOLAU; 2012; SALGADO, ZANGARO; 2014).

A luz com finalidade terapêutica corresponde a uma pequena fração do espectro de radiação luminosa total, geralmente no espectro visível, que pode variar de 600-690nm. (HENNESSY e HAMBLIN; 2017).

A energia contida neste espectro é transmitida por fótons, onde cada fóton contém um quantum, expressa pela equação descrita por Max Planck em 1900:

$$E = hc/\lambda$$

Eq. nº2

Onde:

"h" corresponde a constante de Planck ($6,626 \times 10^{-34}$ J.s);

"c" é a velocidade da luz (3×10^8 m/segundo);

"λ" expressa o comprimento de onda [m].

A partir dessa equação pode-se concluir que os fótons com comprimento de onda mais curto possuem maior energia.

A radiação luminosa ao interagir com tecido biológico, provoca os fenômenos ópticos de reflexão, transmissão, espalhamento e absorção. Ao incidir no tecido biológico parte da luz não penetra, sendo refletida, outra porção é absorvida, espalhada ou transmitida. Define-se radiação transmitida como aquela que atravessa o tecido sem sofrer atenuação, já o fenômeno de absorção dependerá da quantidade de energia entregue ao tecido e dos seus efeitos provocados. (YOSHIYASU, 2001; CAVALCANTI *et al.*, 2011; ZÂNGARO, 2016)

Quando a luz é absorvida, a energia do fóton alcançará as moléculas por meio de processos vibracionais, rotacionais ou eletrônicos, gerando os seguintes efeitos: fotoquímicos, foto térmicos, fotomecânicos (por foto ablação, por ablação induzida por plasma ou ainda por foto ruptura) ou fotoelétricos. (CAVALCANTI *et al.*, 2011; ZÂNGARO, 2016)

O efeito fotoquímico está associado a, pelo menos, algumas alterações

fisiológicas como: absorção dos fótons pelo Citocromo C Oxidase (CCO) na cadeia mitocondrial, provocando efeitos secundários em níveis moleculares e celulares, que incrementam a produção de Trifosfato de Adenosina (ATP), e mudança nos níveis de NO, gerando aumento da vasodilatação e produção de fatores de crescimento, redução da excito toxicidade, modulação de espécies reativas de oxigênio (ROS), modulação de espécies reativas de nitrogênio (RNS). (NAESER, 2014; HENDERSON, MORRIES, 2015)

O CCO é uma enzima terminal na cadeia de transporte de elétrons, importante fotorreceptor para o espectro do vermelho, que permeia a passagem de elétrons através da membrana mitocondrial, levando, em curto prazo, ao aumento do consumo de oxigênio, a síntese de ATP, com conseqüente aumento do funcionamento mitocondrial e da taxa metabólica e, em longo prazo, favorece a transcrição e replicação do DNA. (NICOLAU, ZANGARO, 2001; DEMIRTAS, 2012; NAESER, 2014; ZANGARO, 2016)

O aumento da função mitocondrial contribui para o deslocamento de óxido nítrico (NO) da molécula CCO, promovendo aumento na atividade da cadeia de transporte de elétrons. O NO promove vasodilatação, aumentando o fluxo sanguíneo local, além disso, funciona como um segundo mensageiro, modulando a expressão de diversos genes, dentre eles, aqueles envolvidos nos processos inflamatórios e anti-apoptóticos, melhorando a sobrevivência celular. (SHU, B.S; KITA, W.S.; FIGUEIREDO, E.G; *et al.*, 2012; HENDERSON, 2016; HENNESSY e HAMBLIN, 2017)

Os efeitos biológicos dessa radiação podem ser resultantes de um ou mais mecanismos de interação com o meio, que podem ocorrer tanto ao nível molecular ou atômico, e são, em geral, fortemente dependentes do comprimento

de onda, da densidade de potência (DP ou irradiância). A DP equivale à potência de saída de luz em Watts, dividida pela área sobre a qual a luz atinge o corpo é medida em (W/cm²). Necessária para avaliar possíveis danos microtérmicos (RIBEIRO *et al.*, 2011; ZÂNGARO, 2016)

$$DP = \frac{P \text{ [W]}}{\text{Área [cm}^2\text{]}}$$

Eq.nº3

Outro conceito importante é a densidade de energia fornecida (ou fluência - J/cm²) que avalia a possibilidade de estimulação ou não dos efeitos terapêuticos, a exposição radiante dependerá da quantidade de energia por unidade de área transferida à matéria. Assim, os mecanismos de interação podem variar de acordo com o comprimento de onda, a intensidade da radiação, e o tempo de exposição. (RIBEIRO *et al.*, 2011; ESPOSITO, 2012; ZÂNGARO, 2016)

A fototerapia LED trabalha com densidade de potência inferior a 100 mW/cm², densidades de potência dessa ordem não provocam o aquecimento dos tecidos biológicos, produzindo apenas efeitos fotoquímicos, os quais induzem a foto biomodulação, que por sua vez, apresenta resultados benéficos em ensaios celulares controlados. (DESMET *et al.*, 2006)

Devido às diferentes interações luz-tecido, a terapia luminosa de baixa intensidade é utilizada para a preservação de tecidos, estimulação funcional celular em diversos tipos de lesões, em processos de regeneração tecidual, gerando aumento do metabolismo, quimiotaxia, aumento da circulação local e síntese colagênica. (RIBEIRO *et al.*, 2011)

Por esta razão, pode-se afirmar que os efeitos terapêuticos do LED

proporcionam efeitos anti edematosos e analgésicos, estimulando a liberação de endorfinas, inibindo sinais nociceptores e controlando os mediadores da dor; efeitos antiinflamatórios, reduzindo o edema tecidual e a hiperemia vascular; e acelerando a cicatrização dos tecidos lesados, estimulando a remodelação e o reparo ósseo, restaurando a função neural após injúrias e modulando as células do sistema imune para favorecer o processo de reparo. (LINS *et al.*, 2010)

2.8 Terapia LED Transcraniana

Uma das grandes questões que permeiam os estudos é reconhecer se a luz é capaz de penetrar o cérebro humano. Diversos laboratórios investigaram a penetração de luz cerebral em diferentes comprimentos de onda, apesar do couro cabeludo, crânio e líquido céfalo raquidiano, sabe-se que a luz é capaz de penetrar no cérebro humano.

Alguns estudos têm demonstrado a capacidade de neuromodulação proposta pelas terapias luminosas e, por ser um método não invasivo de estimulação neural que, em comprimentos de onda específicos, pode penetrar de forma segura o cérebro, com a finalidade de promover a sobrevivência celular em momentos de redução dos substratos energéticos. (NAESER, 2011; DEMIRTAS, 2012; NAESER, 2014; TEDFORD *et al.*, 2015; HAMBLIN, 2016, SALTMARCH *et al.*, 2017; HAMBLIN, 2018;)

Dentre os eventos que podem ocasionar a redução dos substratos energéticos, o traumatismo crânio encefálico, torna-se preocupante por acarretar inúmeras alterações a curto, médio e longo prazo, seja na circulação cerebral, pelo estresse oxidativo, nas respostas inflamatórias, no processo de apoptose, nas conectividades, gerando déficit nas funções executivas e cognitivas, distúrbios no padrão do sono, entre outros danos. A TLTC tem demonstrado auxiliar na redução da resposta inflamatória, promovendo a interconectividade neural, devido ao aumento da sinaptogênese e da produção de ATP (NAESER, 2011, NAESER 2014; TEDFORD *et al.*, 2015 e HENNESSY, HAMBLBLIN, 2017; SALTMARCH *et al.*, 2017).

Câmara *et al.* (2011) verificaram a influência da terapia com laser de baixa

intensidade na regeneração histológica do nervo ciático de 20 ratos submetidos à neuropraxia controlada, na regeneração nervosa periférica, após lesão induzida do tipo axonotmese. Ao final do tratamento, após análises histológicas, nos grupos submetidos à terapia com laser de baixa intensidade (904nm) observou-se que a irradiação favoreceu a regeneração do nervo ciático desses ratos de forma rápida e eficiente.

Naeser *et al.* (2011), relataram dois casos de pacientes vítimas de TCE fechado, com Lesão Axonal Difusa (LAD), que apresentavam déficit cognitivo, perdas das capacidades funcionais e estresse pós-traumático, com consequências graves em suas vidas, foram submetidas a exposição sistemática da TLTC, obtendo resultados positivos para o ganho cognitivo, redução do estresse pós-traumático e retorno às atividades cotidianas.

Wu *et al.* (2012) testaram a Terapia luminosa em ratos, submetidos ao TCE de cabeça fechada. Os ratos receberam tratamento com lasers de ondas contínuas de 665, 730, 810 ou 980 nm (36 J/cm² entregues a 150 mW/cm²) 4 horas pós-TCE e foram avaliados pelo desempenho neurológico, por 4 semanas. Os resultados demonstraram que os ratos que tinham TCE moderado a grave, tratados com laser de 665 e 810nm apresentaram melhoria significativa na avaliação Neurológica. Além disso, a morfometria dos cortes cerebrais mostrou uma redução nos pequenos déficits em cérebros de ratos tratados com laser de 665 e 810 nm em 28 dias.

Estudo de revisão realizado por Lapchak (2012), sustentou o desenvolvimento contínuo do uso de terapia luminosa de baixa intensidade transcraniana, como um dos métodos não invasivos mais promissores para o tratamento de neurodegeneração destinada ao tratamento de acidente vascular

cerebral isquêmico, por promover a neuroproteção aguda, estimular a função mitocondrial, aumentando assim a produção de energia celular, além de restaurar a função neuronal crônica através de mudanças de plasticidade trófica mediada por fator ou, possivelmente, a neurogênese.

Barrett, Gonzales (2013) realizaram estudo randomizado para demonstrar os efeitos benéficos da estimulação transcraniana do laser sobre as funções cognitivas e emocionais em humanos, utilizando Fotobiomodulação com luz de infravermelho próximo aplicada à testa de voluntários saudáveis, utilizando o laser de diodo CG-5000. Concluíram que a estimulação laser de baixa intensidade produziu efeitos benéficos sobre medidas córtex frontais de atenção, memória e humor no grupo tratado.

Naeser *et al.* (2014) descreveram um estudo piloto onde avaliou-se a melhoria cognitiva, melhora do sono e redução do estresse pós-traumático em 11 pacientes crônicos, vítimas de TCE leve, submetidos a aplicação de LED e NIR, por 18 sessões.

Salgado e Zângaro (2014) avaliaram os efeitos da TLTC sobre o fluxo sanguíneo cerebral em vinte e cinco mulheres idosas saudáveis, após irradiação em quatro pontos da região frontal e parietal (627 nm, 70 mW/cm², 10J/cm²) por 30 segundos em cada ponto. Para análise dos resultados utilizaram o Doppler transcraniano nas artérias cerebrais, que demonstraram melhora no fluxo sanguíneo e comportamento vasomotor das artérias cerebrais basilares.

Hamblin (2016) fez uma revisão de literatura com abordagem sobre os mecanismos de ação da Fotobiomodulação para o tratamento de distúrbios

cerebrais, e resumiu os principais estudos pré-clínicos e ensaios clínicos realizados.

Hennessy e Hamblin (2016) realizaram estudo de revisão sobre o estado da arte da Fotobiomodulação cerebral e constataram diversas indicações terapêuticas, incluindo acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos, traumatismo crânioencefálico, Mal Alzheimer, Parkinson, Depressão, distúrbios psiquiátricos e estimulação cerebral de sujeitos normais. Entretanto, concluíram que ainda são escassos os ensaios clínicos, apesar dos efeitos positivos descritos.

Saltmarch *et al.*(2017), avaliaram 5 pacientes com demência classificada de leve a moderadamente grave ou possível doença de Alzheimer (DA), utilizaram dispositivos de LED pulsados de 810nm e 10Hz combinado a Fotobiomodulação transcraniana intranasal para tratar os núdulos corticais (córtex pré-frontal medial bilateral, precuneus/córtex cingulado posterior, giro angular e hipocampo), durante 12 semanas e 4 semanas sem tratamento. Para avaliação cognitiva empregaram o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) em dois momentos: antes e após a TLTC. Os resultados demonstraram melhora significativa após 12 semanas de TLTC, promovendo o aumento da função cognitiva, melhoria no padrão do sono, redução das explosões de raiva e redução da ansiedade, sem ocasionar efeitos colaterais negativos.

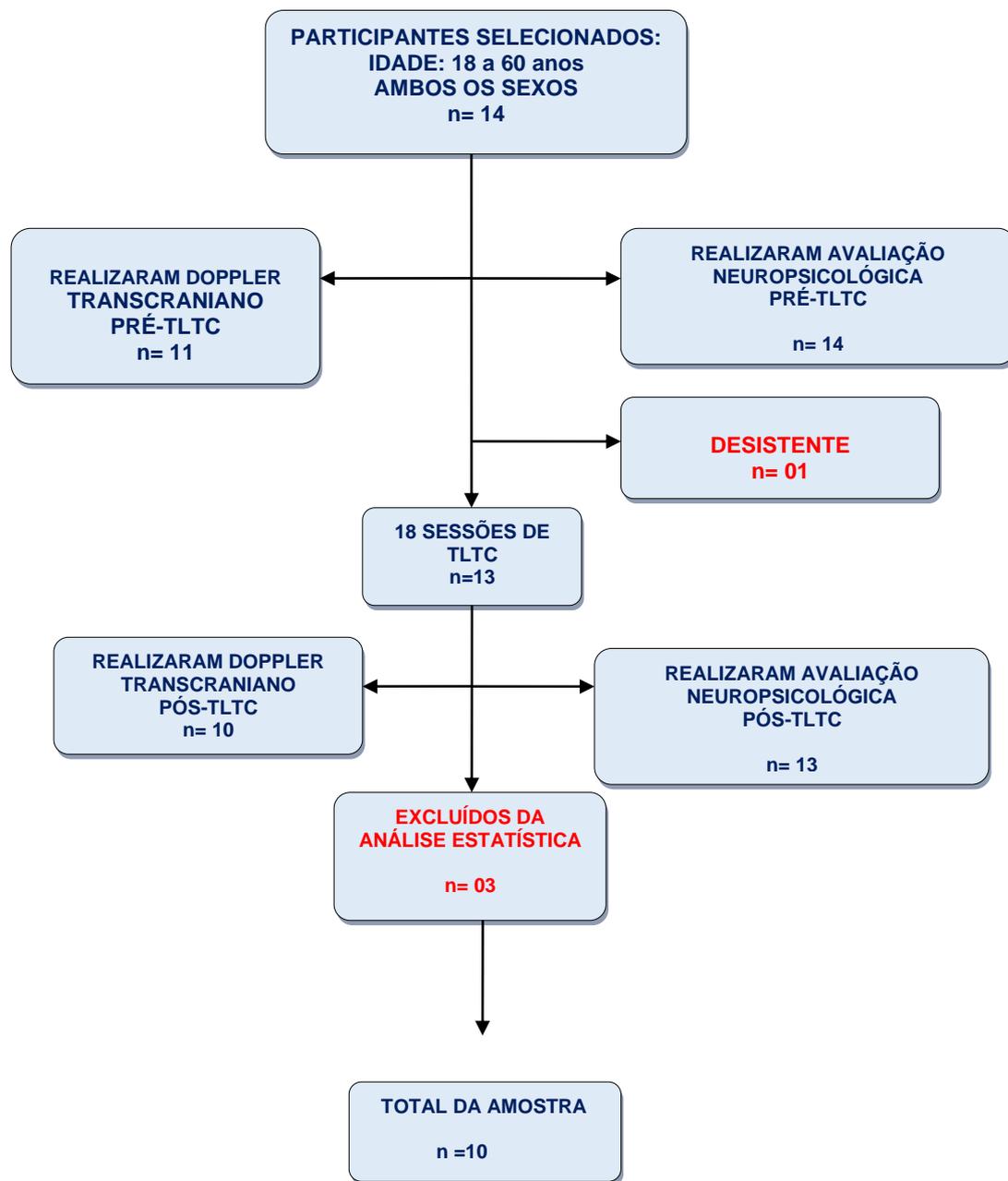
3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico, multidisciplinar, prospectivo, realizado com 14 pacientes, submetidos a TLTC três vezes por semana, durante seis semanas, por um período de 30 minutos, totalizando 18 sessões e um total de 540 minutos da terapia proposta (9 horas).

Foram selecionados 14 pacientes, vítimas de Traumatismo crânio encefálico, com idades entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos, atendidos no Ambulatório de Neurotrauma da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e no Instituto Salgado – Saúde Integral localizado em Londrina –PR.

Foram considerados participantes do estudo, aqueles que aceitaram os termos apresentados e consentiram sua participação por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – ANEXO A).

Figura 03: Diagrama do Fluxo do Protocolo de Pesquisa



3.1 Critérios de inclusão:

- a) Habilidade de compreender e seguir instruções em português;
- b) Escala de Coma de Glasgow de entrada ≤ 12 (classificação de TCE: moderado e grave);
- c) estar em atendimento e acompanhamento ambulatorial no HC-FMUSP ou no Instituto Salgado de Saúde Integral Londrina-PR;
- d) Diagnóstico de TCE superior a 3 meses.

3.2 Critérios de exclusão:

- a) comprometimento cognitivo, de linguagem e/ou motor limitantes;
- b) uso de drogas ilícitas;
- c) exame de imagem não compatível ao possível diagnóstico de TCE grave;
- d) não assinatura do TCLE;
- e) presença de falhas ósseas importantes nas regiões do crânio a serem estimuladas;
- f) presença de epilepsia pós TCE não-controlada;
- g) Tempo de TCE inferior a 3 meses.

Após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, a amostra do estudo apresentou as características descritas na Tabela 01.

Tabela 4. Características epidemiológicas e clínicas basais da amostra

Característica	Geral n = 10 (%)
Sexo masculino	9 (90,0)
Idade	
Média ± desvio-padrão	37,8 ± 10,2
Escolaridade	
Até 8 anos	4 (40,0)
De 8 a 11 anos	1 (10,0)
De 11 a 15 anos	5 (50,0)
Escala de coma de Glasgow	
3T*	8 (80,0)
3	1 (10,0)
6	1 (10,0)
Mecanismo de trauma	
Acidente automobilístico	6 (60,0)
Queda de plano elevado	3 (30,0)
Atropelamento	1 (10,0)

3T* - classificação da ECG em pacientes entubados

3.3 Intervenções

Após a seleção, os participantes realizaram exame de Doppler Transcraniano, com um especialista, em duas etapas: pré e pós-TLTC. Os mesmos participantes foram convidados a passarem em avaliação neuropsicológica, realizada pelo Neuropsicólogo, em três momentos: pré, pós-TLTC mediata e pós-TLTC tardia.

A seguir a TLTC foi aplicada pela pesquisadora e assistentes de pesquisa, devidamente capacitados para a irradiação e possíveis intervenções.

Os protocolos utilizados nas avaliações estão descritos a seguir.

3.4. Protocolo para o Doppler Transcraniano

O Doppler Transcraniano ocorreu em dois locais: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), na Divisão de Neurocirurgia e no Laboratório Ultramed, em Londrina (PR), ambos com agendamento prévio.

O equipamento utilizado foi o Doppler (Multi-Dop X-4, DWL, Sippligen, Alemanha), que possui duas dimensões, com 7,5 MHz em B-mode com probe linear, teve por finalidade avaliar a velocidade do fluxo da Artéria Cerebral Média(cm/s), bilateralmente, a velocidade de fluxo sistólico (VSF) e velocidade de fluxo diastólico (VDF) e Índice de pulsatilidade (IP).

Segundo Barbosa *et al.* (2006) após estudo com 88 voluntários saudáveis estabeleceram parâmetros para o FCS, onde a Vm da ACM de 42 a 82cm/s, ($\pm 2DP$); a Vm Pico Sistólico de 60 a 120cm/s, ($\pm 2DP$) e a Vm Fluxo Diastólico final foi de 28 a 58cm/s, ($\pm 2DP$). Os índices de impedância, avaliados pelos Índices de Resistência (IR) e Pulsatilidade (IP), apresentaram variações entre

0,41-0,61 e 0,49-1,01 ($\pm 2DP$) respectivamente. Os autores defendem que a Velocidade Média (V_m) do FSC sofre influência de diversos fatores como hematócrito, idade, sexo e pressão arterial parcial de CO_2 ($PaCO_2$).

Assim, a avaliação do Doppler Transcraniano permite detectar os distúrbios relacionados a auto regulação do fluxo sanguíneo cerebral.

3.5. Protocolo de Avaliação Neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica, ocorreu em três momentos distintos, utilizando uma bateria de teste e dois questionários de auto avaliação, citados no capítulo 2.6.

- Estudo 1(E1). Realizado antes do início das sessões de irradiação TLTC. Os pacientes preencheram de forma autônoma ou com auxílio do neuropsicólogo os questionários de: Beck Depression Inventory - BDI-II; Beck Anxiety Inventory - BAI-II; Test Trail Making A and B (sustained and alternated attention); Stroop Test - Version Victoria (selective inhibition and attention); Controlled Oral Word Association Test (verbal fluency - FAS); Symbol Digit Test (processing speed); Rey Auditory Verbal Learning Test (long-term episodic memory); Sequence Numbers and Letters & digits (working memory); Figure Rey (Visual construction).

Além do preenchimento dos questionários, os pacientes foram submetidos a avaliação neuropsicológica em uma sessão única de aproximadamente uma hora e 30 minutos de duração.

- Estudo 2(E2): até 10 dias após o término das sessões de irradiação TLTC, o paciente passou pelo mesmo procedimento do estudo anterior, com a finalidade de avaliar possíveis efeitos da irradiação a TLTC.

- Estudo 3(E3): três(3) meses após o término das sessões de irradiação a TLTC,

o paciente foi submetido ao mesmo procedimento do estudo anterior, com a finalidade de verificar possíveis efeitos tardios da irradiação TLTC.

3.6. Protocolo de Irradiação TLTC

Após a realização do Doppler e da Avaliação neuropsicológica os participantes foram contatados, para apresentação do protocolo de pesquisa e demonstração do protótipo a ser utilizado, com os devidos esclarecimentos sobre os objetivos da pesquisa, possíveis riscos e benefícios. Após esclarecimentos, todos que assentiram, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) iniciaram o Protocolo TLTC.

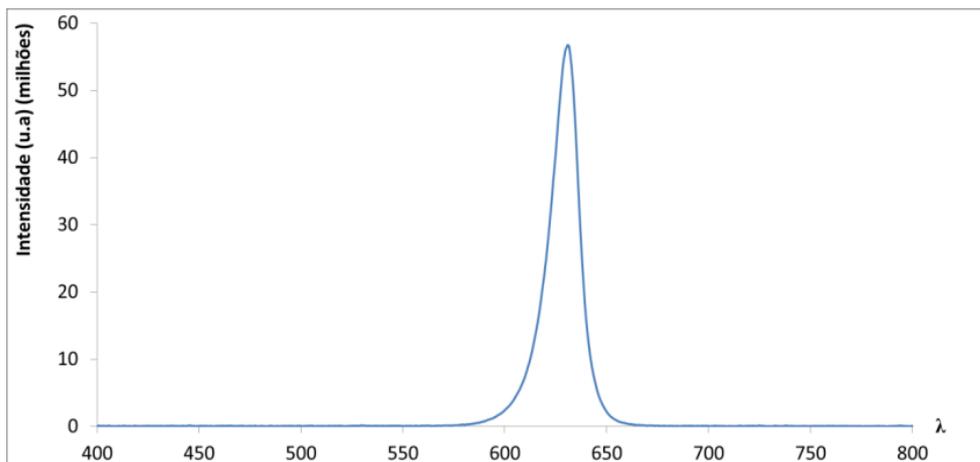
Para garantir a segurança dos participantes, todos foram avaliados clinicamente, com medidas de PA, FC, FR e coleta de demais informações sobre as condições de saúde no momento da avaliação usam de medicamentos e eventuais desconfortos.

Para confecção do protótipo de TLTC, considerou-se a geometria do crânio, de maneira a distribuir uniformemente a radiação luminosa.

A TLTC foi aplicada utilizando-se como fonte de radiação um dispositivo contendo 13 conjuntos de 4 LEDs (fig.04), emitindo radiação na faixa compreendida entre 600nm e 650nm com pico em 630nm (fig. 04), portanto na região do vermelho. Em estudo desenvolvido por Hennessy e Hamblin; (2017) consideraram esse comprimento de onda um dos mais eficientes.

Figura 8A: Dispositivo empregado na TLTC, contendo 13 conjuntos de 4 LEDs em seu interior. **Figura 8B e 8C:** Pacientes em TLTC



Figura 05: Espectro de emissão da radiação do LED.

O dispositivo (Fig. 04), possui diâmetro de 21cm no seu eixo longitudinal, 17cm no seu eixo transversal e 10cm de profundidade, com área de 400 cm². Para calcular a área do dispositivo, utilizou-se como base a metade destes valores, equivalente ao raio à metade da área de um elipsoide de revolução, que neste caso é escaleno ($a \neq b \neq c$), sendo “p” uma constante com valor aproximado de 1,6075.

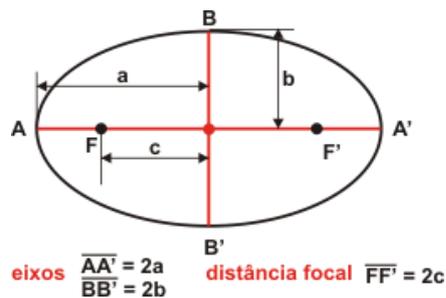
$$\text{Área}_{\text{elips}} \approx 4\pi \left(\frac{a^p b^p + a^p c^p + b^p c^p}{3} \right)^{1/p} \quad \text{Eq. nº 4}$$

As variáveis da equação 4 são indicadas na figura (04), cujos valores são indicados a seguir:

a = 10,5 cm de comprimento (eixo mais longo)

b = 8,5 cm de comprimento (eixo mais curto)

c = 5,0 cm de comprimento (distância do foco ao centro da elipse)

Figura 06. Área Elipsóide

3.3.1 Cálculo da densidade de energia (Fluência)

Para o cálculo da densidade de energia, utilizou-se a seguinte equação:

$$DE = \frac{\text{Potência} \times \text{tempo(s)}}{\text{área}} \quad \text{Eq.n}^{\circ}5$$

O conjunto de LEDs contidos no dispositivo apresenta potência óptica total de 830 mW. Considerando o tempo de irradiação igual a 30 minutos (1800s) pode-se calcular a densidade de energia, que neste caso é igual 3,74 J/cm².

A radiação luminosa ao penetrar a calota craniana sofre absorção em função dos diferentes tecidos. Haeussinger *et al.* (2011) demonstraram que cerca de 3,1% (+/- 1,8) da radiação total atinge a substância cinzenta, o que reduz a potência total de 830mW para 25,73mW/cm², ou seja, espera-se que 0,12J/cm² tenha atingido a substância cinzenta, camada mais externa, formada pelos corpos dos neurônios.

O protocolo de irradiação da TLTC estabelecido nesta pesquisa foi de 30 minutos de irradiação, três vezes por semana, durante seis semanas, totalizando 18 sessões e um total de 540 minutos da terapia proposta ou 9 horas.

Ressalta-se que para efetivação da pesquisa alguns participantes foram

submetidos a irradiação no domicílio ou local próximo, previamente agendamento sob supervisão, a fim de garantir o cumprimento do protocolo de pesquisa.

Tabela 2. Parâmetros utilizados na TLTC

Fabricante	<i>Medical Systems – São José dos Campos</i>
Identificação do modelo	<i>Device t-PBM 1</i>
Ano de fabricação	2012
Número e tipo de emissores de LUZ (laser ou LED)	13 sets of 4 LEDS
Comprimento de onda [nm]	630
Modo de pulso [CW or Hz, duty cycle]	CW
Densidade de Potência no alvo [mW/cm ²]	25.73
Tempo de exposição [sec]	1800
Densidade de Energia [J/cm ²]	3.74
Energia radiante [J]	1.494
Número de pontos irradiados	total skull
Área irradiada [cm ²]	400
Número e frequência de sessões de tratamento	30 min 3 times a week
Energia radiante total durante todo o tratamento [J]	26.892

3.7 Aspectos éticos, riscos e benefícios

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPESQ-HCFMUSP) e ao Comitê de Ética e Pesquisa da Divisão de Psicologia do HCFMUSP e aprovado sob o número de CAAE: 33563014.2.0000.0068 (ANEXO

B).

Todos os participantes tiveram sua identidade preservada e obtiveram informações prévias sobre a pesquisa, foram respeitados no seu direito de desistir de sua participação em qualquer momento, sem prejuízo do atendimento clínico junto ao Hospital das Clínicas da FMUSP.

O presente estudo apresentou risco mínimo aos participantes e seus acompanhantes, uma vez que não apresenta riscos de lesões cerebrais, nem de pele, contudo, o dispositivo foi fixado na cabeça dos participantes e, aqueles que reclamaram de qualquer desconforto, tiveram o dispositivo reajustado, sem maiores consequências.

Além disso, foi conduzido de acordo com os requerimentos do Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989) e pela Resolução 466/2012.

3.8 Análise Estatística

A análise descritiva dos resultados considerou as variáveis quantitativas representadas por suas médias e desvios-padrão, quando suas distribuições eram normais e por medianas e intervalos interquartis quando não normais, além de consideração sobre representações consagradas pela literatura tanto para a avaliação do Doppler Transcraniano quanto para a avaliação neuropsicológica.

A definição de normalidade foi feita através de análise gráfica e teste de *Shapiro-Wilk*. As variáveis categóricas foram representadas através de

frequências e porcentagens.

Para avaliação dos resultados do Doppler Transcraniano, os grupos foram comparados tomando como variável dependente principal a variação da velocidade de fluxo da artéria cerebral média (Vm ACM), sendo utilizada, portanto uma análise paramétrica pelo teste *T de Student* pareado, conforme explicitado nos resultados. O mesmo procedimento ocorreu para descrever os resultados da Avaliação Neuropsicológica.

Os resultados foram considerados significantes quando obtidos valores $p < 0,05$. As análises foram conduzidas com o software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®, Chicago, IL, EUA) 20.0. Todos os dados são apresentados como média \pm desvio-padrão.

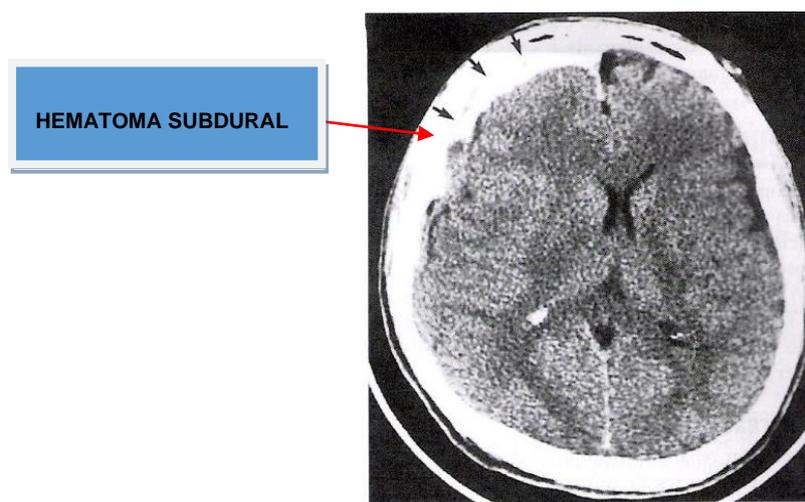
Os resultados comparativos entre a avaliação pré-TLTC, pós TLTC-mediata e pós TLTC tardia, estão descritos pelas médias dos valores brutos apresentados pelos participantes e Desvio Padrão, respeitando a classificação do desempenho proposto em cada escala.

4. RESULTADOS

Para análise dos resultados serão apresentadas imagens tomográficas, não originais, a fim de diferenciar as lesões apresentadas pelos participantes do estudo.

A figura 07 mostra a localização do hematoma subdural agudo apresentado por dois participantes do estudo, sendo um deles na região frontal à direita e o outro à esquerda.

Figura 07 Imagem Tomográfica do Hematoma subdural agudo, com inchaço hemisfério Esquerdo,



FONTE ADAPTADA DE: <http://terapiadomovimento.blogspot.com.br/2010/10/reabilitacao-do-paciente-com-trauma.html>;

Três participantes tinham diagnóstico de TCE com Hemorragia Subaracnóidea, conforme a demonstrado na figura 8

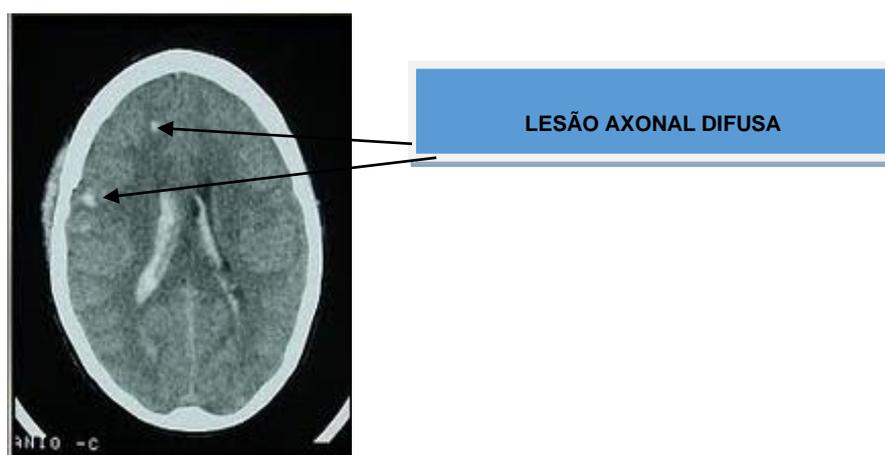
Figura 8. Imagem Tomográfica de Hemorragia subaracnóidea.



FONTE: Extraído de: <http://anatpat.unicamp.br/radhsa1.html>;

A Lesão Axonal Difusa (LAD) esteve presente entre quatro dos participantes do estudo, tem por característica a dificuldade de visualização em exames de imagem, conforme pode ser constatado na Figura 09.

Figura 09. Imagem tomográfica de Lesão Axonal Difusa.

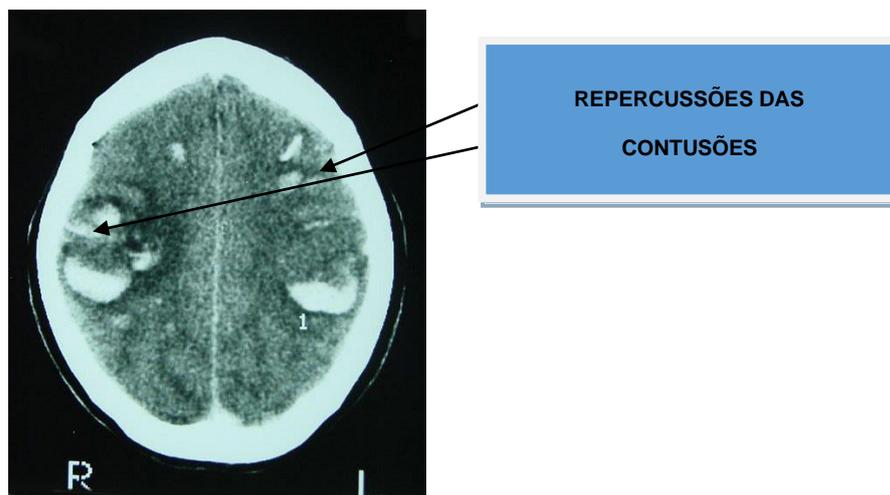


FONTE: Extraído de: <http://anatpat.unicamp.br/radhsa1.html>;

Dois participantes tiveram contusão, sendo um deles contusão temporal à direita

e, o outro, contusão parieto temporal à esquerda, associada a hemorragia subaracnóidea. A figura 10 demonstra a imagem tomográfica de uma contusão parieto temporal.

Figura 10. Imagem tomográfica de Contusões cerebrais bilaterais.



FONTE: Extraído de: <http://anatpat.unicamp.br/radhsa1.html>;

Neste estudo, a avaliação das condições hemodinâmicas cerebrais tinha por objetivo identificar possíveis alterações no fluxo da ACM Direita e Esquerda, (ACMD e ACME) devido ao alto grau de comprometimento nos Traumatismos crânio encefálicos, conforme a área lesionada. Para verificação das alterações do FSC foram realizadas as medidas da Velocidade média da ACMD e E, a Velocidade do Pico Sistólico (VPS) e a Velocidade de Fluxo Diastólico Final (VDF).

O diagnóstico mais frequente foi a LAD, geralmente associada a outros tipos de lesões, sendo que no presente trabalho quatro participantes foram acometidos por esta lesão. A Hemorragia Subaracnóidea esteve presente em três participantes e as contusões foram menos frequentes e mais diversificadas,

sendo uma contusão frontal direita e outra parieto temporal associada a outras lesões.

A correlação entre o tipo de lesão, o período entre a ocorrência do TCE e o início da TLTC e, os resultados da Velocidade média nas Artérias Cerebrais Média Direita e Esquerda pré e pós TLTC estão descritos no quadro 01.

QUADRO 02- Correlação entre área lesionada e a Vm das ACM direita e esquerda pré e pós TLTC.					
LOCAL/TIPO DE LESÃO	TEMPO PÓS-TCE	Vm ACMD Pré TLTC cm/s	Vm ACMD Pós TLTC cm/s	Vm ACME Pré TLTC cm/s	Vm ACME Pós TLTC cm/s
Hematoma subgaleal frontal LAD	4 meses	55,4	56,9	61,7	61,8
LAD	8 meses	34,2	45	44,3	59
TCE com LAD. Petéquias frontais	7 meses	42	44	44	45
LAD	18 meses	56	42	65	58
Contusão temporal direita e contusão frontal direita	24 meses	48	30	31	39
Contusão parieto temporal esquerda 4cm, contusões frontais à direita hemorragia subaracnóideas**.	48 meses	37	51	31	34
Hemorragia subaracnóideas, inchaço cerebral difuso, Hematoma subgaleal Esquerdo	7 meses	48,9	56,3	48,1	57,9
Hemorragia subaracnóideas hemorragia ventricular, fratura bifrontal	4 meses	57,5	32	49,5	49
Coleção subdural frontal anterior direita	24 meses	28	30	38	30
Hematoma subdural agudo, inchaço cerebral hemisfério esquerdo.	36 meses	41	42	40	42

** Participante enquadrado em dois tipos de lesões diferentes.

Valores grafados em verde indicam aumento de Vm da ACMD e E.

Pessoas saudáveis apresentam Vm ACMD e E entre 42cm/s e 82cm/s (BARROS *et al* 2006), os valores grafados em vermelho, situam-se fora desta faixa.

Valores grafados em amarelo representam aumento da Vm ACMD e E porém, fora da faixa de normalidade.

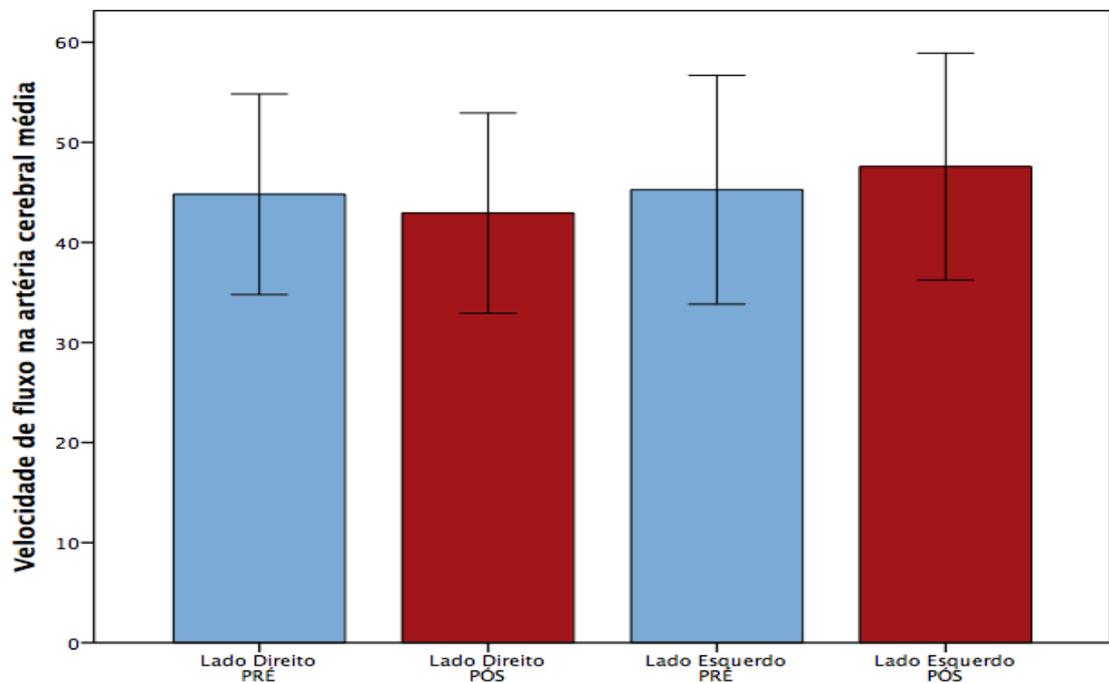
As respostas terapêuticas seguramente apresentam dependência relacionadas com o período de tempo entre a ocorrência do TCE e o início da TLTC. Neste estudo, todos os indivíduos submetidos a TLTC haviam sofrido o TCE no período mínimo de 4 meses e máximo de 4 anos pré-TLTC.

A partir da utilização da técnica Doppler Transcraniana, o quadro 01 compara os resultados pré e pós-TLTC das Vm ACMD e E considerando os diferentes tipos de trauma e a defasagem temporal entre o trauma e a terapia.

Avaliando os resultados da Vm ACMD e E apresentados no quadro 01, podemos observar que os participantes acometidos pela LAD até no máximo 8 meses, apresentaram melhores respostas à TLTC quando comparados aos demais tipos de lesão, mesmo que estes resultados não sejam estatisticamente significativos.

O Histograma a seguir apresenta os resultados do FSC na ACMD e E comparativamente, em dois momentos, pré e pós TLTC, com aumento da média do FSC na ACME pós-TLTC, porém sem significância estatística.

Figura 11. Histograma da Avaliação do FSC nas ACMD e E, comparativo pré e pós-TLTC.



A Figura 12 apresenta os resultados da Velocidade de Pico Sistólico (VPS) pré e pós-TLTC, bilateralmente. É possível observar que houve elevação das médias pós-TLTC em ambos os hemisférios, porém a VPS do hemisfério esquerdo apresentou aumento significativo ($p=0,007$).

Figura 12- Histograma da Velocidade de Pico Sistólico comparativo dos hemisférios direito e esquerdo, pré e pós-TLTC.

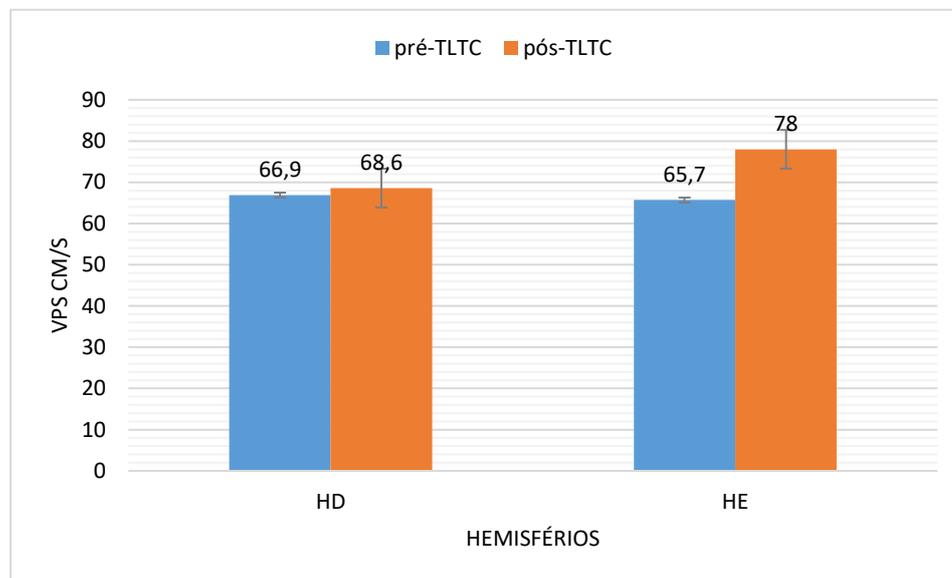


Tabela 02 apresenta os resultados comparativos do Doppler Transcraniano nos períodos pré e pós-TLTC, com os principais indicadores do fluxo sanguíneo nas ACMD e E.

Na avaliação hemodinâmica da ACMD, observa-se discreta redução do fluxo sanguíneo cerebral, porém com aumento relativo da Velocidade de Pico Sistólico (VPS) e da Velocidade Diastólica Final (VDF), embora nenhum desses dados seja estatisticamente significativo. O índice de pulsatilidade (IP), que é o grau de variabilidade da velocidade máxima de fluxo que ocorre durante as diferentes fases do ciclo cardíaco, refletindo a resistência periférica do órgão suprido pela artéria analisada. Os parâmetros estabelecidos para o índice de Pulsatilidade (IP) variam de 0,49 a 1,01; a média do índice de pulsatilidade (IP) pré-TLTC foi 1,05 e pós-TLTC reduziu para 1,02.

Na avaliação hemodinâmica da ACME comparativa dos períodos pré e pós

TLTC observamos aumento do fluxo pós-TLTC, com elevação da Vm, da VPS, VDF e IP. Nos chamou a atenção a variação das médias de VPS (pré-TLTC: 65,7cm/s; pós-TLTC: 78cm/s e variação de $-12,2 \pm 11,1$), o único dado com significância estatística ($p=0,007$).

Tabela 3. Avaliação do Doppler Transcraniano Pré e Pós TLTC.

Característica	Pré-intervenção cm/s	Pós-Intervenção cm/s	Varição cm/s	Valor p
Lado direito				
Velocidade média ACM	44,8 ± 10,0	42,9 ± 10,0	1,9 ± 13,0	0,657
Velocidade sistólica	66,9 ± 19,0	68,6 ± 13,7	-1,7 ± 21,0	0,806
Velocidade diastólica	27,3 ± 11,6	30,5 ± 8,9	-3,2 ± 15,4	0,528
Índice de pulsatilidade	1,05 ± 0,34	1,02 ± 0,39	0,03 ± 0,43	0,842
Lado esquerdo				
Velocidade média ACM	45,3 ± 11,4	47,6 ± 11,3	-2,3 ± 7,1	0,328
Velocidade sistólica	*65,7 ± 17,1	*78,0 ± 12,3	-12,2 ± 11,1	0,007
Velocidade diastólica	35,7 ± 12,2	36,8 ± 5,6	-1,1 ± 12,6	0,785
Índice de pulsatilidade	0,79 ± 0,21	0,96 ± 0,28	-0,17 ± 0,32	0,118

ACM: artéria cerebral média.

*diferença estatística

Avaliação Neuropsicológica

Os resultados das avaliações neuropsicológicas possibilitaram observar melhora no desempenho de alguns testes propostos para avaliação da função cerebral. A Tabela 3 apresenta os resultados das médias dos desempenhos na avaliação neuropsicológica em três momentos Pré-TLTC, pós-TLTC mediato e pós-TLTC tardio.

Para análise da Tabela 03 é importante compreender que alguns testes pontuam positivamente, conforme o número de acertos e outros negativamente, conforme o tempo de resposta, ou seja, quanto maior o tempo de resposta, maior a pontuação e pior o desempenho.

Os testes da Figura de Rey em todas as etapas, RAVLT (A 1-5); FAS e FAS semântico; Symbol (SNL, Dígitos) pontuam positivamente, ou seja, quanto melhor o desempenho, maior a pontuação. Já os testes TMT A e TMT B; Stroop 1, 2 e 3, utilizam o tempo como parâmetro e quanto maior o tempo, menor é o desempenho.

Assim, observamos que na avaliação da Figura de Rey houve melhora em relação a avaliação pré-TLTC nos dois momentos: pós TLTC mediato e tardio. Na avaliação do TMT A e TMT B houve redução do tempo de resposta nos dois momentos; Na avaliação da Figura de Rey Evocação imediata o desempenho foi melhor no pós-TLTC mediato, se comparado ao tardio; Na evocação pós-interferência, ainda da Figura de Rey o desempenho foi melhor na avaliação pós-TLTC tardia, assim como na Evocação A7.

Na avaliação pós-TLTC mediata dos testes Stroop 1 e 3 houve aumento do tempo de resposta, portanto o desempenho foi inferior a avaliação pré-TLTC. O

Stroop 2 apresentou melhor desempenho na avaliação pós-TLTC mediata com aumento do tempo na avaliação pós-TLTC tardia.

Na avaliação do FAS houve melhora no desempenho na avaliação pós-TLTC mediata e queda do desempenho na avaliação pós-TLTC tardia, este desempenho se repetiu com o FAS semântico.

A avaliação da Figura de Rey evocação imediata, demonstrou melhora no desempenho médio entre a avaliação pré-TLTC e pós TLTC mediata, porém as médias dos desempenhos, de acordo com a classificação do teste, mantiveram-se abaixo dos parâmetros médios estabelecidos (19 a 28 pontos)

Na avaliação da RAVLT, observamos aumento individual do desempenho entre alguns participantes do estudo, no entanto as médias entre as avaliações pré-TLTC, pós- TLTC mediata e pós-TLTC tardia, apesar do aumento, manteve-se abaixo do parâmetro estabelecido como desempenho médio (46 a 56 pontos) nos três momentos.

A avaliação do desempenho no Teste de Stroop demonstrou pequenas variações entre a avaliação Pré-TLTC e Pós-TLTC Mediata e Pós-TLTC Tardia, não apresentando significância estatística para a avaliação das funções seletiva, velocidade de processamento e construção da função executiva chamada "inibição" e "controle".

Tabela 4 – Avaliação neuropsicológica Pré e Pós TLTC

Característica	Pontuação	Pré-TLTC	Pós-TLTC	
			Mediata	Pós -TLTC Tardia
F. Rey	▲	25,4 ± 9,9	26,1 ± 9,2	26,9 ± 6,7
TMT A	▼	75,6 ± 29,3	72,8 ± 50,5	68,4 ± 37,6
TMT B	▼	247,1 ± 228,7	186,6 ± 153,8	153,6 ± 84,9
F. Rey ev. Imediata	▲	11,1 ± 8,1	12,9 ± 7,9	12,3 ± 8,9
RAVLT (A 1-5)	▲	34,0 ± 9,4	36,4 ± 5,9	37,7 ± 7,4
Evocação pós-interferência (A6)	▲	5,1 ± 3,8	5,9 ± 2,5	6,1 ± 3,2
Evocação (A7)	▲	4,7 ± 2,6	5,6 ± 2,7	6,4 ± 3,4
Reconhecimento	▲	12,2 ± 2,1	11,3 ± 2,7	11,6 ± 5,3*
Stroop 1	▼	23,6 ± 4,0	25,7 ± 12,3	23,0 ± 6,2
Stroop 2	▼	28,1 ± 7,0	27,1 ± 10,5	30,0 ± 9,8*
Stroop 3	▼	39,1 ± 10,3	39,9 ± 24,0	38,4 ± 10,9
F. A. S.	▲	29,7 ± 9,5	31,8 ± 7,5	27,6 ± 8,5
F. A. S. Semântico	▲	12,6 ± 2,9	14,0 ± 4,6	13,0 ± 3,6
Symbol	▲	29,4 ± 8,3	29,9 ± 9,8	31,3 ± 13,2
SNL	▲	5,5 ± 2,9	5,5 ± 3,2	5,0 ± 3,6
Dígitos	▲	10,3 ± 4,1	11,2 ± 4,3	11,4 ± 3,4

Todos os dados são apresentados como média ± desvio-padrão.

▲ Pontua positivamente

▼ Pontua negativamente

A análise estatística descrita na Tabela 04, apresenta a variação dos desempenhos comparativos entre os períodos de avaliação pré-TLTC/pós-TLTC mediato e pré-TLTC/pós-TLTC tardio.

Embora tenhamos encontrado, na avaliação média e individual, a melhoria dos desempenhos nos diversos testes propostos, a análise paramétrica demonstrou que apenas dois testes apresentaram uma tendência a resultados com significância estatística, na variação entre a avaliação pré-TLTC e pós-TLTC tardio, são eles: Evocação A7 da *Figura de Rey* com ($p < 0,078$) e o *Symbol test* com ($p < 0,061$).

Tabela 5 – Variação da avaliação Neuropsicológica Pré-TLTC e Pós TLTC

Característica	Pontuação	Variação Pré-TLTC Pós-TLTC Mediata	Valor <i>p</i>	Variação Pré-TLTC Pós TLTC Tardia	Valor <i>p</i>
F. Rey	▲	-0,6 ± 6,7	0,790	-3,1 ± 6,7	0,271
TMT A	▼	2,8 ± 33,3	0,808	14,0 ± 21,9	0,142
TMT B	▼	0,6 ± 184,6	0,419	159,0 ± 205,0	0,219
F. Rey ev. Imediata	▲	-1,8 ± 4,4	0,278	-3,3 ± 7,1	0,310
RAVLT (A 1-5)	▲	-2,4 ± 6,5	0,291	-2,1 ± 9,1	0,557
Evocação pós-interferência (A6)	▲	-0,8 ± 2,9	0,452	-0,3 ± 2,7	0,788
Evocação (A7)	▲	-0,9 ± 2,0	0,225	-1,3 ± 1,6	0,078
Reconhecimento	▲	0,9 ± 2,7	0,354	1,1 ± 4,8	0,553
Stroop 1	▼	1,6 ± 7,1	0,537	2,0 ± 6,7	0,497
Stroop 2	▼	1,0 ± 8,3	0,744	1,2 ± 8,1	0,738
Stroop 3	▼	-3,0 ± 23,9	0,751	4,0 ± 13,5	0,543
F.A.S.	▲	-2,1 ± 4,7	0,213	0,7 ± 8,3	0,827
F.A.S. Semântico	▲	-1,4 ± 4,5	0,364	-0,6 ± 2,1	0,508
Symbol	▲	-0,4 ± 2,4	0,649	-7,2 ± 6,2	0,061
SNL	▲	0,0 ± 3,6	1,000	-0,3 ± 3,5	0,825
Dígitos	▲	-0,9 ± 1,6	0,137	-1,1 ± 1,8	0,139

▲ Pontua positivamente

▼ Pontua negativamente.

Para a auto avaliação da depressão e ansiedade, foram utilizados dois instrumentos denominados Inventário de Beck para depressão (BDI) e Inventário de Ansiedade de Beck (BAI).

A Tabela 05 apresenta os resultados de auto avaliação do BDI e de BAI. A avaliação de BDI demonstrou redução das médias na avaliação pós-TLTC mediata que se manteve na avaliação pós-TLTC tardia. Entretanto, em todas as avaliações as médias se mantiveram dentro da classificação de Depressão leve. Já a auto avaliação de BAI, demonstrou aumento progressivo das médias nas avaliações pós-TLTC mediata e pós-TLTC tardia, mas estes níveis de ansiedade estão classificados como grau mínimo de ansiedade.

Tabela 6 – Auto avaliação de Ansiedade e Depressão

Característica	Pontuação	Pré-TLTC	Pós-TLTC	
			Mediata	Tardia
BDI	▼	16,2 ± 10,3	13,1 ± 7,2	13,7 ± 9,2
BAI	▼	8,4 ± 6,2	9,3 ± 9,2	10,9 ± 8,9

Todos os dados são apresentados como média ± desvio-padrão.

▼ Melhor desempenho em pontuações mais baixas.

Não houve significância estatística na análise de variação entre a auto avaliação pré-TLTC e pós-TLTC mediata e pré-TLTC e pós-TLTC tardia, dos inventários de depressão e ansiedade (BDI e BAI), expostas na Tabela 06.

Tabela 7 – Variação da Auto-avaliação Neuropsicológica Pré-TLTC e Pós TLTC

Característica	Pontuação	Variação Pré-TLTC		Variação Pré-TLTC Pós TLTC	
		Pós-TLTC Mediata	Valor p	Tardia	Valor p
BDI	▼	3,1 ± 6,8	0,205	1,9 ± 5,8	0,430
BAI	▼	-0,9 ± 5,3	0,630	-2,6 ± 5,6	0,267

▼ Melhor desempenho em pontuações mais baixas.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo nos permitiu verificar os efeitos da TLTC em pacientes vítimas de TCE grave, em período de convalescência e crônicos, com diferentes lesões decorrentes do TCE, sendo a mais frequente a LAD, que é uma lesão microscópica, com consequências graves, alta incidência de mortalidade, associada a incapacidades temporárias e permanentes, evidenciadas até 12 meses pós trauma (VIEIRA, 2015).

Dos quatro participantes que apresentaram TCE com LAD, três apresentaram aumento na Vm ACM bilateral. Se considerarmos que as incapacidades decorrentes da LAD estão relacionadas às forças rotacionais que implicam em lesão dos axônios por cisalhamento, desregulação do FSC e do metabolismo cerebral, com consequências diretas nas funções da memória, dificuldade para aprender novas informações, resolução de problemas e planejamento, a TLTC pode promover melhor circulação, o que, por sua vez, favorece a oxigenação cerebral, contribuindo para a neurogenese e melhoria da função cerebral. (ANDRADE et al, 2009; IANOF et al, 2017; XUAN et al, 2015, WU et al, 2009; HAMBLIN, 2017)

Observamos aumento do FSC e da Vm da ACMD e ACME de cada participante, embora a média pré e pós-TLTC não apresente significância estatística. Schiffer et al. (2009) também observaram melhora do FSC após aplicarem TLTC em 10 pacientes com histórico de depressão, ansiedade e uso de substâncias químicas. A TLTC (810nm) foi aplicada em dois diferentes locais da região frontal com fluência de 60 J/cm². Os pesquisadores dosaram a quantidade de hemoglobina na região pré-frontal direita e esquerda e também

constataram um aumento do FSC local nos pacientes irradiados, embora sem significância estatística.

Encontramos aumento significativo ($p \leq 0,007$) da VPS à esquerda pós-TLTC, resultado semelhante ao encontrado por Salgado *et al.* (2015) que aplicaram TLTC (627nm, 70mW/cm², 10J/cm²) em quatro pontos da região frontal e parietal, por 30 segundos cada, duas vezes por semana, durante 4 semanas, em 25 idosas saudáveis e, também observaram aumento significativo da VPS e VDF da artéria cerebral média esquerda (25 e 30%, respectivamente) e da artéria basilar (entre 17 e 25%). Acreditamos que o aumento da VPS tenha provocado o *shear stress* nas paredes do endotélio, levando ao aumento da pressão local, favorecendo a ativação de cascatas de sinalização nas células endoteliais, com consequente liberação aguda de óxido nítrico (NO) e de prostaciclina. (BALLERMANN *et al.*, 1998; CASTRO e AZEVEDO, 2017) Dessa forma, a TLTC, ao favorecer o aumento do FSC, estimula a produção de NO, que é uma importante molécula de sinalização neuronal, com capacidade de provocar vasodilatação a partir da estimulação da guanilato ciclase, solúvel para formar GMP cíclico (GMPc), que ativará a proteína quinase G, levando à recaptação do Ca²⁺ e à abertura dos canais de potássio ativados pelo cálcio, com consequente redução da concentração de Ca²⁺ no endotélio, promovendo assim a vasodilatação. (HENNESY e HAMBLIN, 2017)

Neste estudo as respostas terapêuticas foram relacionadas no período entre o TCE e o início da TLTC cujos participantes se encontravam no período de 4 meses a 4 anos pós-TCE, tendo sido observado aumento do FSC, com elevação da Vm ACMD e ACME em todos os participantes que se encontravam

entre 7 e 8 meses pós-TCE. Em contraponto, o único participante com 18 meses pós-TCE apresentou redução da Vm ACMD e ACME pós-TLTC (ACMD: 56-42cm/s; ACME: 65-58cm/s; respectivamente, sugerindo uma baixa resposta terapêutica para casos nos quais a lesão ocorreu em tempo superior a 12 meses.

A resposta à TLTC em relação ao tempo pós-TCE foi descrita por Oron *et al* (2006) que utilizaram laser de baixa intensidade (NIR 808nm), com densidades de energia variando entre 1,2 a 2,4J/cm² aplicado 4 horas após provocarem o TCE fechado em 3 grupos de ratos. Não foi observada diferença significativa entre os grupos irradiados e o controle no período entre 24 e 48h. Porém, no período entre 5 e 28 dias, observou-se melhora significativa da função neuro comportamental e redução do tamanho da lesão (1,4% menor) nos ratos irradiados, em relação ao grupo controle, evidenciando a importância do tempo no processo terapêutico.

Em nosso estudo observamos que dos três participantes que apresentaram hemorragia subaracnóidea, dois apresentaram aumento da Vm ACMD e E pós-TLTC e um deles apresentou comportamento vasomotor diferente do esperado. Este participante estava no 4º mês pós-TCE e, inicialmente, a Vm ACMD 57cm/s, após a TLTC houve redução da Vm ACMD para 32cm/s, abaixo do valor estabelecido (<42cm/s) e manutenção da Vm ACME (49cm/s), o que nos sugere ser uma resposta anti-inflamatória, com redução do FSC no hemisfério com maior comprometimento.

Hennesy e Hamblin (2017) defendem que a TLTC pode provocar efeitos sistêmicos mais amplos. Ou seja, é capaz de estimular a produção de macrófagos e mastócitos, que podem beneficiar o cérebro. Além disso, independentemente do local de tratamento, pode levar à regulação negativa de

citocinas pró-inflamatórias e à regulação positiva de citocinas anti-inflamatórias em todo o corpo, o que significa que o cérebro ainda pode se beneficiar dos efeitos positivos, mesmo quando não for o alvo da terapia.

A avaliação da hemodinâmica cerebral nos permitiu constatar o aumento do FSC, que de acordo com a Lei de Ohm, possui correlação direta com a Perfusão Periférica Cerebral e é inversamente proporcional à Resistência vascular periférica (RVC). Ao aumentar a perfusão periférica cerebral ocorre aumento da vascularização nos tecidos adjacentes, favorecendo assim a função cerebral. Dessa forma, acreditamos que o aumento do FSC nas ACMD e E tenham repercutido positivamente para melhoria da função cerebral.

A função cerebral está relacionada aos papéis desempenhados pelos hemisférios cerebrais direito e esquerdo, que atuam como partes complementares de um sistema integrado, embora estes hemisférios sejam complementares, possuem papéis distintos no processo de aquisição do conhecimento e na conduta dos seres humanos. (FREITAS, 2005)

Nesse estudo, utilizamos a avaliação neuropsicológica com a finalidade de verificar as possíveis alterações neurocognitivas e neurocomportamentais mediatas e tardias decorrentes da TLTC. A habilidade para a aprendizagem visuo espacial, está relacionada ao lobo temporal medial no hemisfério não-dominante. Para avaliação do aprendizado visuo espacial, utilizamos a Avaliação das Figuras Complexas de Rey. Os indivíduos foram estimulados a copiar figuras desenhadas em um cartão e, após 5 minutos, foi solicitado redesenhar a primeira figura, esta avaliação se repetiu com algumas interferências e tardiamente. (POULTON, MOFFITT; 1995; DIAMOND, DELUCA;1996; BRAVO,2014)

Na Evocação Tardia da avaliação da Figura Complexa de Rey (E7) foi possível verificar uma tendência de melhora ($p < 0,07$), no desempenho médio entre os períodos pré-TLTC e pós-TLTC tardio, o que demonstra a tendência a melhora da memória episódica visual, do planejamento, das habilidades organizacionais e das funções executivas.

A avaliação do Symbol Test, comparativo entre pré e pós-TLTC tardia também evidenciou tendência de melhora ($p < 0,061$), com aumento da velocidade do processamento de informações. Observamos uma tendência linear positiva para a função executiva, na inibição do Stroop 3. Naeser et al (2011) também aplicaram a TLTC em dois pacientes vítimas de TCE crônico, com LAD que apresentavam déficits cognitivos, perdas das capacidades funcionais, com graves repercussões em suas vidas. Um dos pacientes foi submetido ao Stroop 3, e apresentou desempenho positivo entre a primeira e a segunda avaliação.

O desempenho do teste de linguagem RAVLT pós-TLTC mediata e pós-TLTC tardia apresentou melhora, embora sem significância estatística. O desempenho individual de dois participantes aumentou 1,46 na avaliação pelo score z. Naeser et al (2014) também observaram melhora na aprendizagem verbal e memória avaliadas pelo CVLT-II, após 18 sessões de TLTC em 11 pacientes vítimas de TCE moderado e crônico. Neste caso eles utilizaram um dispositivo emitindo radiação no vermelho (633nm) e no infravermelho próximo (810nm) com densidade de potência e de energia da ordem de 10 vezes superior àquele utilizado em nosso trabalho. Hipskind et al. (2018) aplicaram a TLTC pulsada em 12 militares veteranos vítimas de TCE crônico, utilizando dois dispositivos com 220 LEDs infravermelhos e 180 vermelhos, gerando uma

potência de 3,3W e uma densidade de energia de 7,7J/cm², após avaliação neuropsicológica eles observaram melhora significativa no desempenho em 8 dos 12 testes realizados, dentre eles a avaliação da aprendizagem verbal, realizada pelo CVLT-II.

Em nosso estudo os participantes relataram a redução dos sintomas de transtorno de estresse pós-traumático, com redução da queixa de insônia e da depressão, evidenciados também na auto avaliação da depressão pelo BDI que apresentou redução das médias na avaliação pós-TLTC mediata que se manteve na avaliação pós-TLTC tardia. Verificou-se ainda o aumento das médias na auto avaliação dos níveis de ansiedade pelo BAI, embora esses níveis tenham sido reduzidos do grau mínimo para o grau leve. Neste caso, pelo fato de 75% dos pacientes fazerem uso regular de ansiolíticos e antidepressivos, os resultados certamente sofreram influência da TLTC e da terapia medicamentosa. Morries, Cassano e Henderson (2015) utilizaram TLTC com alta densidade de energia, variando entre 55 e 81J/cm², na região do infravermelho próximo, em 10 pacientes com TCE crônico, durante 10 sessões, durante 2 meses. Nestas condições eles também observaram a redução dos sintomas crônicos do TCE, como cefaléia, distúrbios do sono, cognição, desregulação do humor, ansiedade e irritabilidade pós TLTC. Schiffer *et all.*(2009) também utilizaram escalas para auto-avaliação de depressão e ansiedade (Escala de Hamilton) após aplicarem TLTC em 10 pacientes com diagnóstico de depressão, ansiedade e abuso de substâncias químicas e encontraram reduções significativas em duas semanas e remissão dos quadros em alguns pacientes após 6 semanas de irradiação. Saltmarche, et all (2017) utilizaram a TLTC com LED pulsado, no espectro de 810 nm, 10 Hz, combinando com dispositivo intranasal de uso diário, para tratar

portadores de Doença de Alzheimer (DA) com demência moderada a grave, durante 12 semanas de tratamento ativo com 4 semanas de pausa. Os pacientes avaliados apresentaram melhora no padrão do sono, redução dos surtos de raiva e ansiedade.

As evidências têm demonstrado que a TLTC nas regiões do visível e infravermelho próximo proporcionam neuroproteção e neuroregeneração. Esse efeito pode ser explicado pelo fato da radiação ao penetrar a caixa craniana ser absorvida pelo Citocromo C oxidase (CCOx), que é uma enzima terminal existente na cadeia respiratória mitocondrial dos neurônios corticais, promovendo o aumento na respiração celular por um tempo além da exposição. Como consequência, observa-se a redução das Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) e aumento da produção de ATP, que é um importante nucleotídeo para o sistema nervoso central, que contribui de forma eficaz na recuperação dos quadros depressivos. Cabe lembrar que a redução de ATP plaquetário tem sido associada aos quadros de depressão (HAMBLIN, 2018; ROJAS e LIMA, 2013; PEDRAZZA e BONNAN, 2007).

6. CONCLUSÃO

Foi possível constatar que a TLTC contribuiu para o aumento do FSC, evidenciado, sobretudo, pelo aumento da VPS à esquerda, com consequente aumento da oxigenação cerebral que repercutiu na Perfusão Periférica Cerebral contribuindo para a melhoria da função cerebral.

A avaliação neuropsicológica demonstrou tendência de melhora na memória episódica visual, nas habilidades organizacionais e, sobretudo, na função executiva após avaliação da Figura Complexa de Rey Evocação A7. Constatamos o aumento do desempenho no processamento de informações, sobretudo a velocidade do processamento de informações, que caracteriza melhora da função cognitiva em pacientes com lesão cerebral.

Apesar dos resultados positivos é importante que outros trabalhos sejam realizados utilizando um maior tamanho amostral, fazendo uso inclusive de marcadores biológicos identificáveis no processo de neuroregeneração.

7. REFERÊNCIAS

ANDRADE, A. F., PAIVA, W. S.; OLIVEIRA, R. L. de A.; TAVARES, W. M. TEIXEIRA, M. J. Lesões difusas no traumatismo craneioencefálico: aspectos clínicos, fisiopatologia e classificação. *Perspectivas Médicas*, vol. 21, núm. 1, enero-junio, 2010, pp. 32-37, Faculdade de Medicina de Jundiaí Brasil.

ANDRADE, AF; PAIVA, WS; AMORIM, RLO; FIGUEIREDO, EG; ELOY RUSAFÁ NETO, ER; TEIXEIRA, MJ. Mecanismos de lesão cerebral no Traumatismo crânio encefálico. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(1): 75-81.

ARGOLLO, NAYARA; LESSA, INES ; RIBEIRO, SUELY. Medidas do índice de resistência ao Doppler craniano em recém-nascidos pré-termo com lesão da substância branca cerebral. *J. Pediatr.* (Rio J.) vol.82 no.3 Porto Alegre May/June 2006

BALLERMANN, BJ; DARDIK, A; ENG, E; LIU, A. Shear stress and the endothelium. *Kidney Int Suppl.* 1998 Sep;67:S100-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9736263>

BARBOSA, M.F.; ABDALA, N.; CARRETE JR., H.; NOGUEIRA, R. G., NALLI, D. R.; FONSECA, J.R.F.; SZEJNFELD, J. Doppler transcraniano convencional em voluntários assintomáticos: Variabilidade e valores de referência para parâmetros de fluxo sanguíneo. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(3-B)

BARRETT, D.W.; GONZALEZ-F, L. A estimulação transcraniana por laser infravermelho produz efeitos cognitivos e emocionais benéficos em humanos. *Neuroscience*, 2013 29 de janeiro; 230: 13-23. doi: 10.1016 / j.neuroscience.2012.11.016. Epub 27 de novembro de 2012.

BEAUVOIT, B; KITAI, T; CHANCE, B; Contribution of the Mitochondrial Compartment to the Optical Properties of the Rat Liver: A Theoretical and Practical Approach. *Biophysical Journal* Volume 67 December 1994 2501-2510

BRADLEY N.; AXELROD, Norman L. FICHTENBERG, Philip C. LIETHEN, Michael A. CZARNOA & STUCKY, Kirk. Performance Characteristics of Postacute Traumatic Brain Injury Patients on the WAIS-III and WMS-III. *The Clinical Neuropsychologist* Vol. 15 , Iss. 4, 2001

BRASIL, Ministério da Saúde. **Diretrizes de atenção à pessoa com traumatismo craneioencefálico.** Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Jan/03/DIRETRIZES_TCE.pdf. Acesso em: 04.10.2013

BRASIL, Ministério da Saúde. **Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com traumatismo craneioencefálico.** Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 132 p. : il.

BRAVO, M. S. Normatização do teste da figura complexa de Rey para a população idosa do município de Curitiba. *Boletim de Psicologia*, 2014, Vol. LXIII, Nº 139: 115-127.

CÂMARA CNS, BRITO MVH, SILVEIRA EL, SILVA DSG, SIMÕES VRF, PONTES RWF. Avaliação histológica dos efeitos da laserterapia de baixa potência sobre os processos de regeneração nervosa periférica em ratos Wistar. *On-line version ISSN 1678-2674 Acta Cir. Bras.* 2011,26(1).

CANOVA, J. de C.M.; BUENO, M. F.R; OLIVER, C.C.D.; SOUZA, L. A. BELATI, L. A.; CESARINO, C. B.; RIBEIRO, R. de C. H.M. Traumatismo craneioencefálico de pacientes vítimas de acidentes de motocicletas. *Arq Ciênc. Saúde.* 2010 jan-mar; 17(1):9-14

CARNEIRO, Fabiana Pirani. **Expressão de marcadores de apoptose e de Foxp3 nas diferentes formas clínicas de Leishmaniose Tegumentar Americana.** Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. 2009.

CARLOTTI JR CG; COLLI BO & DIAS LAA. Intracranial hypertension. *Medicina*, Ribeirão Preto,31: 552-562, oct./dec. 1998.

CAVALCANTI, T.M; BARROS, R.Q.A; CATÃO, M.H.C.V.; FEITOSA, A.P.A; LINS, R.D.A.U. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia* An. Bras. Dermatol.vol.86 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2011.

COLE, T. B. Global road safety crisis remedy sought: 1.2 million killed, 50 million injured annually. JAMA 2004;291(21):2531-2532.

CORAZZA, A.A.V . **Fotobiomodulação comparativa entre Laser e LED de baixa intensidade na angiogênese de feridas cutâneas em ratos.** Dissertação de Mestrado - Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Carlos.

COTRENA, Charles, FIGUEIREDO, Angela L., FONSECA, Rochele P. Perfil Neuropsicológico Pós-Traumatismo Cranioencefálico: há sempre extensas sequelas cognitivas? **Ciências & Cognição** 2015; Vol 20(1) 110-122

CUBILLO, Sanches; PERIÁÑEZ, J.A; ADROVER-ROIG, D.; RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, JM; RÍOS-LAGO, M; TIRAPU, J; BARCELÓ,F. Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities I. **Journal of the International Neuropsychological Society** (2009), 15 , 438 – 450

DAMIANI, Daniel; DAMIANI, Durval Brain Concussion: New Classifications and Current Physiopathological Knowledge of the Disease Thieme-**Revinter Publicações Ltda** Rio de Janeiro, Brazil

DEMIRTAS-TATLIDEDE, A.; VAHABZADEH-HAGH, A.M., BERNABEU, M.; TORMOS, J. M.; PASCUAL-LEONEL, A. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury. 2012. **J Head Trauma Rehabil** . 2012 July ; 27(4): 274–292. doi:10.1097/HTR.0b013e318217df55.

DESMET, Kristina D.; PAZ, David A.;CORRY, Jesse J. et al. Clinical and Experimental Applications of NIR-LED Photobiomodulation. **Photomedicine and Laser Surgery** Volume 24, Number 2, 2006.

ESPOSITO, J. C. G. Instalação e uso seguro de lasers odontológicos, tese. 2012.

FAUL, M; XU, L; WALD, M.M; CORONADO, V. **Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths, 2002-2006.** Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention, 2010

FERNANDES, R. N. R.; SILVA, MARLENE. Epidemiology of traumatic brain injury in Brazil . **Arq. bras. neurocir**; 32(3)set. 2013. *ilus, tab.*| LILACS-Express | ID: lil-719973

FREITAS, K.N. Representações mentais, imagens visuais e conhecimento no pensamento de Vygotsky. **Ciência & Cognição**, 2005. Vol. 06

GAUDÊNCIO, T.G.; LEÃO, G. M. The Epidemiology of Traumatic Brain Injury: A Bibliographical Survey In Brazil. **Rev Neurocienc** 2013;21(3):427-434

GENNARELLI, TA; THIBAUT, LE; ADAMS, JH; GRAHAM, DI; THOMPSON, CJ; MARCINCIN, RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. **Ann Neurol**. 1982 Dec;12(6):564-74.

GENTILE, J. K.A.; HIMURO, H. S.; ROJAS, S. S. O.; VEIGA, V. C.; AMAYA, L. E. C.; CARVALHO, J. C. Managements in patients with traumatic brain injury *Recebido da Universidade Cidade de São Paulo (UNICID) e Hospital Beneficência Portuguesa SP, **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, 2011 jan-fev;9(1):74-82

GRIVICICH, Ivana; REGNER, Andréa; ROCHA, Adriana B. Apoptosis: Programmed Cell Death.**Revista Brasileira de Cancerologia** 2007; 53(3): 335-343

HAMBLIN, Michael R. Shining light on the head: Photobiomodulation for brain disorders Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

HAMBLIN, MICHAEL R Photobiomodulation for traumatic brain injury and stroke. **J Neuro Res**. 2018;96:731–743.

HAEUSSINGER, FB; HEINZEL, S; HAHN, T; SCHECKLMANN, M; EHLIS A-C, et al. (2011)

Simulation of Near-Infrared Light Absorption Considering Individual Head and Prefrontal Cortex Anatomy: Implications for Optical Neuroimaging. **PLoS ONE** 6(10): e26377. doi:10.1371/journal.pone.0026377

HARATZ, Salo Semelmann. **Nova metodologia de Doppler Transcraniano funcional durante tarefa motora unimanual**. Tese apresentada ao Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2014.

HENDERSON, Theodore A.; Multi-watt near-infrared light therapy as a neurodegenerative treatment for traumatic brain injury. **Neural Regen Res** [serial online] 2016 [cited 2017 jul22];11:563-5. Available from: <http://www.nrronline.org/text.asp?2016/11/4/563/180737>.

HENDERSON, T A. MORRIES, L D. Near-infrared photonic energy penetration: can infrared phototherapy effectively reach the human brain? **Neuropsychiatric Disease and Treatment** 2015;11 2191–2208.

HENNESSY, Madison; HAMBLIN, Michael R. Photobiomodulation and the brain: a new paradigm. **Journal of Optics**, Volume 19, Number 1. 2017. Available from: <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/2040-8986/19/1/013003/meta>

HYDER, AA; WUNDERLICH, CA; PUVANACHANDRA, P; GURURAJ, G; KOBUSINGYE, OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. **Neuro**

KESSLER, Bruce J. Diamond; DELUCA, John. Rey-Osterrieth Complex Figure Test Performance Following Anterior Communicating Artery Aneurysm. **Archives of Clinical Neuropsychology**, Vol. 11, No. 1, pp. 21-28, 1996

KOIZUME, M.S. Monitorização da pressão intracraniana. *Rev. Esc. Enf. USP, São Paulo*, 75(2):147-154, 1981.

KONDO, Keita; MARUISHI, Masaharu; UENO, Hiroki; SAWADA, Kozue; HASHIMOTO, Yukari; OHSHITA, Tomohiko; TAKAHASHI, Tetsuya; OHTSUKI, Toshiho; MATSUMOTO, Masayasu. Pathophysiology of prospective memory failure after diffuse axonal injury - Lesion- symptom analysis using diffusion tensor imaging. **BMC Neuroscience** 2010, 11:147 <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/11/147>

LAPCHAK PA. Transcranial near-infrared laser therapy applied to promote clinical recovery in acute and chronic neurodegenerative diseases. **Expert Rev Med Devices**. 2012;9(1):71–83. doi: 10.1586/erd.11.64

LAPCHAK, P.A.; SALGADO, K.F.; CHAO C. H. et al., Transcranial near-infrared light therapy improves motor function following embolic strokes in rabbits: an extended therapeutic window study, 2007.

LINS, R. D. A. U.; DANTAS, E. M.; LUCENA, K. C.R.; CATÃO, M. H. C.V.; GRANVILLE-GARCIA, A.F.; NETO, L. G. C. Efeitos bioestimulantes do laser de baixa potência no processo de reparo. **An. Bras. Dermatol.** vol.85 no.6 Rio de Janeiro Nov./Dec. 2010

MAGALHÃES, Sabrina S.; HAMDAN, Amer C.; The Rey Auditory Verbal Learning Test: normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. **Psychology & Neuroscience**, 2010, 3, 1, 85 - 91

MALEK-AHMADI, HEKMATI I, AMIRI S, PIRZADEH J, GHOLIZADEH H. The standardization of Victoria Stroop Color-Word Test among Iranian bilingual adolescents. **Arch Iran Med**. 2013; 16(7): 380 – 384

MALEK-AHMADI, MICHAEL; SMALL, BRENT J.; RAJ, ASHOK. The Diagnostic Value of Controlled Oral Word Association Test-FAS and Category Fluency in Single-Domain Amnesic Mild Cognitive Impairment. **Dement Geriatr Cogn Disord**. 2011;32:235–240

MATTOS, PAULO; SABOYA, ELOISA; ARAÚJO, CÁTIA. Sequela comportamental pós-traumatismo craniano: o homem que perdeu o charme. **Arq Neuropsiquiatr** 2002;60(2-A):319-323

MENON DK, SCHAB K, WRIGHT DW, MAAS AI. Position statement: definition of traumatic brain injury. **Arch Phys Med Rehabil**. 2010; 91(11):1637-40.

MORRIES, L.D; CASSANO, P.; HENDERSON, T.A. Treatments for traumatic brain injury with emphasis on transcranial near-infrared laser phototherapy. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. Aug 2015 Volume 2015:11 Pages 2159—2175

MUJICA, Máximo; GONZÁLEZ, Guido; LARRAÍN, Cristián; MILLER, Patricio; CASTOLDI, Francesca. Resonancia magnética cerebral en daño axonal difuso. **Revista Chilena de Radiología**. Vol. 9 N° 4, aæo 2003; 182-186.

NAESER M A, SALTMARCHE A, KRENGEL M H, HAMBLIN M R, KNIGHT J A. Improved Cognitive Function After Transcranial, Light-Emitting Diode Treatments in Chronic, Traumatic Brain Injury: Two Case Reports. **Photomedicine and Laser Surgery**; 2011;29(5):351-358

NAESER, M A; ZAFONTE, Ross; KRENGEL, M H; et al. Significant Improvements in Cognitive Performance Post-Transcranial, Red/Near-Infrared Light-Emitting Diode Treatments in Chronic, Mild Traumatic Brain Injury: Open-Protocol Study. **JOURNAL OF NEUROTRAUMA** 31:1008–1017 (June 1, 2014)ª Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/neu.2013.3244

NAESER M.A MARTIN, P. I. HO, M.D.; et al. Transcranial, Red/Near-Infrared Light-Emitting Diode Therapy to Improve Cognition in Chronic Traumatic Brain Injury. **Photomedicine and Laser Surgery**. Vol.34 nº12 2016. **Photomedicine and Laser Surgery**. Volume 34, Number 12, 2016(PDF) Transcranial, Red/Near-Infrared. Available from: https://www.researchgate.net/publication/312244079_Transcranial_RedNear-Infrared_Light-Emitting_Diode_Therapy_to_Improve_Cognition_in_Chronic_Traumatic_Brain_Injury [accessed Aug 13 2018].

NICOLAU, RA & ZANGARO, RA. **Efeito do laser de baixa potência (As Gaal) em tecido ósseo de rato submetido a lesão, analisado por histomorfometria óssea**. Dissertação de mestrado, programa de pós-graduação em engenharia biomédica Univap. São José dos Campos- SP, 2001.

NOCENTINI, Ugo; GIORDANO, Angela; DI VINCENZO, Sarah; PANELLAA, Marta; PASQUALETTI, Patrizio. The Symbol Digit Modalities Test - Oral version: Italian normative data. **Funct Neurol**. 2006 Apr-Jun;21(2):93-6

OLIVEIRA, C. O.; IKUTA, N.; REGNER, A. Biomarcadores prognósticos no traumatismo crânio-encefálico grave. **Rev. bras. ter. intensiva**. Vol.20 no.4 São Paulo Oct./Dec. 2008

OLIVEIRA, Carla O.; IKUTA, Nilo; REGNER, Andrea. Biomarcadores prognósticos no traumatismo crânio-encefálico grave. **Rev. bras. ter. intensiva v.20 n.4 São Paulo out./dez. 2008**

OPASSO, P.R.; BARRETO, S.S., ORTIZ, K.Z. Phonemic verbal fluency task in adults with high-level literacy. **einstein**. 2016;14(3):398-402.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional para las Américas** de la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 525 Twenty-third Street, N.W. Washington, D.C. 20037, E.U.A.2012

ORON, U. ORON, J. CHEN et al., Low-level laser therapy applied transcranially to rats after induction of stroke significantly reduces long-term neurological deficits, **Stroke**, 37(10), 2620-4, 2007.

PEDRAZZA, E.L. BONNAN, C.D. Nucleotidases e depressão: efeito de fármacos antidepressivos no catabolismo do ATP extracelular. Dissertação de Mestrado. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2007.

POULTON, Richie G.; MOFFITT, Terrie E. Moffitt. The Rey-Osterreith Complex Figure Test: Norms for Young Adolescents and an Examination of Validity. **Archives of Clinical Neuropsychology**, Vol. 10, No. 1, pp. 47-56, 1995

PRIETO; R.; GUTIÉRREZ-GONZÁLEZ, R.; PASCUAL, J.M.; RODA, J.M.; CERDÁN, S.; MATIAS-GUIU, J.; BARCIA, Y J.A Modelos experimentales de traumatismo craneoencefálico. **Rev.Neurocirurgia**, 2009; 20: 225-244

QUINTÃO, Sónia; DELGADO, Ana R.; PRIETO, Gerardo. Validity study of the Beck Anxiety Inventory (Portuguese version) by the Rasch Rating Scale model. **Psicol. Reflex. Crit.** vol.26 no.2 Porto Alegre, 2013

RADANOVIC, M; SCAFF, M. **Uso do doppler transcraniano para monitorização do vasoespasma cerebral secundário à hemorragia subaracnóide** Tese apresentada a Divisão

- de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, S. Paulo-SP
- RAMOS, E. M.S.; SILVA, M. K. B.; SIQUEIRA, G. R.; VIEIRA, R.A. G.; FRANÇA, W. L. C. Aspectos epidemiológicos dos traumatismos cranioencefálicos atendidos no hospital regional do agreste de pernambuco de 2006 a 2007,
- RIBEIRO, M S; SILVA, D F T S; NUÑEZ, Laser de Baixa Intensidade. **IN: Tratado de Medicina Estética**. Módulo: Técnicas e Procedimentos Terapêuticos, Capítulo 66. Editora Roca, 2ª Edição. 2011.
- ROJAS, JC; GONZALEZ-LIMA, F. Neurological and psychological applications of transcranial lasers and LEDs. *Biochem Pharmacol.* 2013 Aug 15;86(4):447-57. doi: 10.1016/j.bcp.2013.06.012. **Epub.** 2013 Jun 24.
- RUY, E. L.; ROSA, M. I. Epidemiological profile of patients with traumatic brain injury. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. Vol. 40, no . 3, de 2011
- SALGADO A.S, ZÂNGARO, R.A, PARREIRA, R.B, KERPPERS The effects of transcranial LED therapy (TCLT) on cerebral blood flow in the elderly women. **Lasers Med Sci.** 2015 Jan;30(1):339-46. doi: 10.1007/s10103-014-1669-2. **Epub** 2014 Oct 3.
- SALTMARCHE, A.E; NAESER, M.A.; HO, K.F.. Significant improvement in cognition in mild to moderately severe dementia cases treated with transcranial plus intranasal hotobiomodulation: case series report. **Photomedicine and Laser Surgery** Volume 35, Number 8, 2017
- STRAUSS, E. SHERMAN, E.M.S; SPREEN, O. A compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary . Oxford; New York: Oxford University Press, 2006
- SANTOS, Antônio J. S. Efeitos da Terapia com Lser de baixa potência em melnoma: ensaios in vitro. Dissertação de Mestrado - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-SP. 2013.
- SANTOS, Mônica Cristina Melo; GOMES FILHO, Francisco da Costa; NICOLAU, Renata Amadei. Efeitos terapêuticos do diodo emissor de luz - LED em mastites lactacionais therapeutic effects of light emitting diode (LED) in lactacionais mastitis.
- SATCHELL, MARGARET A; ZHANG, XIAOPENG; KOCHANEK, PATRICK M.; DIXON, C. EDWARD; JENKINS, LARRY W.; MELICK, JOHN; SZABO, CSABA; CLARK, ROBERT S.B. A dual role for poly-ADP-ribosylation in spatial memory acquisition after traumatic brain injury in mice involving NAD +depletion and ribosylation of 14-3-3c. *Journal of Neurochemistry*, 2003, 85, 697–708
- SERNA, E. C. H.; SOUSA, R. M. C. Mudanças nos papéis sociais: uma consequência do trauma crânio-encefálico para o cuidador familiar. *Enfermagem* vol.14 no.2 Ribeirão Preto, Mar./Apr. 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692006000200006>
- SHU, B.S; KITA, W.S.; FIGUEIREDO, E.G; et al Cerebral hemodynamics: concepts of clinical Importance. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012 May;70(5):352-6.
- SILVA, C.C.P.; MORITZ, R.P.; WALZ, R.; LIN, K. Nível sérico de interleucina 10 e fator de necrose tumoral em pacientes com trauma craniano: um estudo piloto dissertação de mestrado, 2009.
- TEDFORD, Clark E.; LAPP, Scott; JACQUES, Steven; ANDERS, Juanita. Quantitative analysis of transcranial and intraparenchymal light penetration in human cadaver brain tissue. **Lasers Surg Med.** 2015 Apr;47(4):312-22
- TREGER; AIDINOF; LUTSKY; KALICHMAN, Mean flow velocity in the middle cerebral artery is associated with rehabilitation success in ischemic stroke patients. **Arch Phys Med Rehabil.** 2010 Nov; 91(11):1737-40. doi: 10.1016/j.apmr.2010.08.008.
- TRUELLE JL, FAYOL P, MONTREUIL M, CHEVIGNARD M. Community integration after severe traumatic brain injury in adults. **Curr Opin Neurol.** 2010;23(6):688-94.
- TRUIJEN, Jasper; LISHOUT, Johannes J.V; WESSELINK, Wilbert A.; WESTERRHOF, Berend E. Noninvasive continuous hemodynamic monitoring. **J Clin Monit Comput.** 2012 Aug; 26(4): 267–278.

TUCHA, L; ASCHENBRENNER, S; KOERTS, J; LANGE, KW The Five-Point Test: Reliability, Validity and Normative Data for Children and Adults. **PLOS ONE**. 2012 7(9): e46080.

UOZUMI, Y. NAWASHIRO, H; SATO, S; KAWAUCHI, S. et al. Targeted increase in cerebral blood flow by transcranial near-infrared laser irradiation. *Lasers.surg Med*. 2010, Aug;42(6):566-76 doi:10.1002/lsm.20938.

VALENTIN, L.S.S ; PIETROBON,T. ; JUNIOR, W.A.; RIOS, R.P.C; STAHLBERG, M.G. , MENEZES, I.G. , PINTO, K.O.; CARMONA, M.J.C Definition and application of neuropsychological test battery to evaluate postoperative cognitive dysfunction. **einstein**. 2015;13(1):20-6

VIEIRA, Rita de Cassia Almeida. **Recuperação das vítimas de lesão axonal difusa e fatores associados**. 2015. Tese (Doutorado em Enfermagem na Saúde do Adulto) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. doi:10.11606/T.7.2015.tde-13052015-105652. Acesso em: 2018-07-25.

VIÉGAS, M. L. C.; PEREIRA, E. L. R.; TARGINO, A. A.; FURTADO, V. G.; RODRIGUES, D. B.Traumatismo cranioencefálico em um hospital de referência no estado do Pará, Brasil: prevalência das vítimas quanto a gênero, faixa etária, mecanismos de trauma, e óbito Hospital Metropolitano de Urgência e Emergência (HMUE), Ananindeua, PA, Brasil. **Arq Bras Neurocir** 32(1): 15-8, 2013.

WANG, Yuan-Pang; GORENSTEIN, Clarice.Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. 2013;35:416–431

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health topics**: rehabilitation. 2011a. Disponível em: <http://www.who.int/topics/rehabilitation/en/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **GLOBAL STATUS REPORT ON ROAD SAFETY 2018**. ISBN 978-92-4-156568-4 © World Health Organization 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/55119/Desktop/OMS%20ACIDENTES%20DE%20TRANSITO.pdf>

WU Q¹, XUAN W, ANDO T, XU T, HUANG L, HUANG YY, DAI T, DHITAL S, SHARMA SK, WHALEN MJ, HAMBLIN MR. Low-level laser therapy for closed-head traumatic brain injury in mice: effect of different wavelengths. **Lasers Surg Med**. 2012 Mar;44(3):218-26. doi: 10.1002/lsm.22003. Epub 2012 Jan 24.

YOSHIYASU, Roseli Y. A. Um estudo in vitro sobre os efeitos da irradiação pelo laser de Er:YAG combinado com a terapia com flúor na resistência ácida do esmalte de dentes submetidos a aparelho ortodôntico fixo. Dissertação apresentada ao IPEN e a FOU SP. São Paulo, 2001.

Wu X¹, Dmitriev AE, Cardoso MJ, Viers-Costello AG, Borke RC, Streeter J, Anders JJ. 810 nm Wavelength light: an effective therapy for transected or contused rat spinal cord. **Lasers Surg Med**. 2009 Jan;41(1):36-41. doi: 10.1002/lsm.20729.

ZÂNGARO, R.A. Interação Laser-Tecido Biológico.IN: WOLFENSON, M.; FERREIRA, L. M. **O uso do laser no Brasil**. Módulo I, Cap. 2.Di Livros Editora LTDA. São Paulo, 2016.

ANEXOS

ANEXO A

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº..... APTO:

.....

BAIRRO: CIDADE

.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

.....

2.RESPONSÁVEL LEGAL

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:

CIDADE:.....

CEP: TELEFONE: DDD

(.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Terapia Led Transcraniana (TLTC) na reabilitação cognitiva dos pacientes com lesão axonal difusa

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: WELLINGSON SILVA PAIVA**CARGO/FUNÇÃO:** MÉDICO SUPERVISOR INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 114471 CRM SP**UNIDADE DO HCFMUSP:** DIVISÃO DE NEUROCIRURGIA**PESQUISADOR EXECUTANTE:** ANA MARIA COSTA CARNEIRO**CARGO/FUNÇÃO:** ENFERMEIRA**UNIDADE DO HCFMUSP:** PRONTO SOCORRO DO ICHCFMUSP**3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**RISCO MÍNIMOx RISCO MÉDIO RISCO BAIXO RISCO MAIOR **4.DURAÇÃO DA PESQUISA :** 36 MESES

Descrição do Estudo:

Caso concorde em participar deste estudo você será submetido a 18 sessões de estimulação com um capacete luminoso para avaliar possibilidade de melhora de funções cerebrais. Você irá responder questionários antes e depois do uso do capacete. Participarão do estudo aproximadamente trinta pacientes entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos. Será realizada uma aferição neurofisiológica nos pacientes deste estudo.

Procedimentos do Estudo:

Para realização deste estudo, serão selecionados dois grupos aleatórios. Assim haverá um sorteio e você será selecionado para um grupo que receberá a estimulação luminosa proposta com potência de 830 mW com possível efeito ou poderá ser sorteado para o grupo chamado controle que receberá a fonte luminosa 1000 vezes menor. Tanto o grupo de estimulação quanto o grupo controle receberam o mesmo padrão de assistência e avaliação. Todos os pacientes utilizarão o sistema por um período de 30 minutos, durante três vezes por semana, no ambulatório de Neurocirurgia ou no Instituto Salgado – Saúde Integral localizado em Londrina - PR.

Após entender e concordar em participar, serão realizados procedimentos rotineiros para verificar se você atende aos critérios para ser incluído no estudo.

PROCEDIMENTOS ADOTADOS EXCLUSIVAMENTE PARA O ESTUDO

As Avaliações Específicas Para Esse Estudo São:

- Você será submetido (a) a sessões de estimulação com um capacete que emite um tipo especial de luz para avaliar o efeito sobre suas funções cerebrais.

- Você retornará em consulta com médico que anotará o histórico de sua doença e realizará um exame clínico e neurológico.

- Você responderá a questionários realizados por uma psicóloga antes e depois das sessões de estimulação

Visitas de acompanhamento do tratamento

Você será solicitado(a) a retornar para consultas de acompanhamento no período pós-estimulação mensalmente ou conforme a necessidade, segundo a orientação dos médicos que lhe atendem. Poderemos agendar consultas extras caso seja necessário.

Benefícios

Não há benefício pessoal direto, as informações obtidas neste estudo poderão beneficiar, no futuro, outros pacientes vítimas de traumatismo craniano.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto:

Desconfortos e riscos especificamente relacionados a este estudo:

Embora existam poucos estudos utilizando este sistema no tratamento de traumatismos crânio encefálicos, os estudos levantados até aqui, incluindo outras doenças neurológicas indicam que não há riscos de lesões cerebrais, nem a pele, contudo, o capacete será fixado em sua cabeça, o que pode gerar um pouco de desconforto, sem maiores consequências.

Novas informações:

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se houver alguma mudança no estudo e ainda assim você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Compensação:

Não está previsto qualquer compensação financeira por sua participação neste estudo. Demais benefícios estão descritos acima.

Custos

Não haverá compensação de custos para os participantes do estudo

Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Wellingson Silva Paiva que pode ser encontrado no endereço Rua Dr Enéas Aguiar 255 4º andar Telefone(s) 2661 7226 ou 2661 7152. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661- 6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Haverá apenas uma ajuda de custo para deslocamento. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de danos ou complicações decorrentes, direta ou indiretamente da pesquisa, ofereceremos assistência integral ao participante além de indenização (cobertura material) para eventual necessidade de reparação a dano, causado pela pesquisa ao participante da pesquisa, conforme previsto na resolução 466/2012 da CONEP que regulamente sobre pesquisas científicas envolvendo seres humanos.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Terapia Led Transcraniana (TLTC) na reabilitação cognitiva dos pacientes com lesão axonal difusa”

Eu discuti com o Dr. Wellingson Silva Paiva ou Enfermeira Ana Maria Costa Carneiro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que

tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

ANEXO B

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

DADOS DA EMENDA: Título da Pesquisa: Terapia Led Transcraniana (TLTC) na reabilitação cognitiva dos pacientes com lesão axonal difusa

Pesquisador: Wellingson Silva Paiva

Área Temática: Versão: 3

CAAE: 33563014.2.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.269.749

Apresentação do Projeto:

Estudo do tipo prospectivo, comparativo, duplamente encoberto, com distribuição da amostra aleatorizada em dois grupos, em pacientes não internados. A metodologia adotada nesse estudo para avaliação cognitiva será a mesma proposta por outros pesquisadores cujo objetivo foi a avaliação neuropsicológica em pacientes com TCE a partir do sexto mês do acidente (Salmond et al., 2006; Geary et al., 2010). Os pacientes serão submetidas a avaliação cognitiva em 3 momentos distintos, a seguir: Estudo 1(E1). Será realizado até 3 meses antes do início das sessões de estimulação a laser. Os pacientes preencherão sozinhos ou com ajuda de neuropsicóloga os questionários de: Escala de Depressão de Beck (BDIII), ansiedade IDATE-Estado, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), qualidade de vida SF-36 e o Burden Interview e a escala de sobrecarga do cuidador, que deve ser preenchida pelo acompanhante. Além do preenchimento dos questionários, o paciente será submetido a avaliação neuropsicológica em uma sessão única de aproximadamente uma hora e 30 minutos de duração. Estudo 2(E2): após uma semana do término das sessões de estimulação a laser, o paciente passará pelo mesmo procedimento do estudo anterior. Este estudo visa avaliar os efeitos precoces da estimulação a laser. Estudo 3(E3): três(3) meses após o término das sessões de estimulação a laser, o paciente será submetido ao mesmo procedimento do estudo anterior. Esta avaliação verificará os efeitos tardios da estimulação a laser.

Sujeitos: Trinta pacientes entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos, que apresentarem os critérios de inclusão serão distribuídos em dois grupos por sorteio aleatorizado. Um dos grupos receberá estimulação com estimulação a laser e um segundo grupo será submetido ao mesmo protocolo de estimulação, exceto pelo fato de ser utilizada um capacete controle, que simula a capacete efetivo, porém sem a emissão de estímulos de comprimento de onda de laser ou qualquer efeito modulatório cerebral.

Os critérios de inclusão são: a) habilidade de compreender e seguir instruções em português; b) Escala de Coma de Glasgow de entrada ≤ 12 (classificação de TCE: moderado e grave); c) estar em atendimento e acompanhamento ambulatorial no HC-FMUSP; d) tempo do TCE superior a um(1) ano.

Crítérios de exclusão: a) comprometimento cognitivo, de linguagem e/ou motor limitantes; b) uso de drogas;

c) exame de imagem não compatível ao possível diagnóstico de lesão axonal difusa traumática; d) não assinatura do TCLE.; e) presença de falhas ósseas importantes nas regiões do crânio a serem estimuladas; f) presença de epilepsia pós-TCE não-controlada.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

O Objetivo deste estudo é avaliar os efeitos precoces e tardios da estimulação a TLTC em pacientes com LAD após três meses do TCE acompanhados no Instituto Salgado de Saúde Integrada e no Ambulatório de Neurotraumatismo da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Objetivos Específicos

- Avaliar a aplicação da estimulação a laser em pacientes com LAD como ferramenta para reabilitação neurológica
- Verificar de forma prospectiva as possíveis modificações neurocognitivas em decorrência do uso da estimulação a laser, levando-se em consideração as seguintes variáveis:
- Aspectos neuropsicológicos: memória, funções executivas, atenção, aprendizagem, velocidade de processamento e QI estimado;
- Qualidade de vida do paciente;
- Qualidade de vida do cuidador;
- Intensidade dos sintomas depressivos;

Intensidade dos sintomas ansiosos. Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com pesquisadores, os riscos são mínimos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda apresentada solicita adicionar outro centro para coleta de dados, situado em Londrina, PR com a finalidade de otimizar a coleta de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentado formulário para submissão de emendas, autorização/anuência do novo centro

participante, TCLE corrigido com novo local de coleta de dados/execução do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_701540_E1.pdf	11/07/2017 00:10:06		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NOVO_TCLE_HCSP.doc	11/07/2017 00:09:23	ANA MARIA COSTA CARNEIRO	Aceito
Outros	paivaanamariacarta0001.pdf	23/12/2016 21:58:33	ANA MARIA COSTA CARNEIRO	Aceito
Outros	paivaanamaemenda0002.pdf	23/12/2016 21:57:54	ANA MARIA COSTA CARNEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao.pdf	10/10/2016 22:27:42	ANA MARIA COSTA CARNEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_TCELED_Corrigido.doc	10/10/2016 22:18:51	ANA MARIA COSTA CARNEIRO	Aceito
Outros	Paiva.Ana.Maria.cadastro de pesquisa.12304.0001.pdf	12/07/2014 07:37:12		Aceito
Folha de Rosto	Paiva.Ana.Maria.FR.12304.0001.pdf	12/07/2014 07:36:25		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 12 de Setembro de 2017

Assinado por **ALFREDO JOSE MANSUR**
(Coordenador)

Anexo C

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK - BDI

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar
6	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

6. Sentimento de punição 0 Não me sinto que estou sendo punido(a). 1 Sinto que posso ser punido(a). 2 Eu acho que serei punido(a). 3 Sinto que estou sendo punido(a).	12. Perda de interesse 0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar. 2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas. 3 É difícil me interessar por alguma coisa.
13. Indecisão 0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes. 1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes. 2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes. 3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.	18. Alterações de apetite 0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite. 1 ^a Meu apetite está um pouco menor do que o habitual. 1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual. 2 ^a Meu apetite está muito menor do que antes. 2b Meu apetite está muito maior do que antes. 3 ^a Não tenho nenhum apetite. 3b Quero comer o tempo todo.
14. Desvalorização 0 Não me sinto sem valor. 1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes. 2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas. 3 Eu me sinto completamente sem valor.	19. Dificuldade de concentração 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes. 1 Não posso me concentrar tão bem como habitualmente. 2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo. 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.
15. Falta de Energia 0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive. 1 Tenho menos energia do que costuma ter. 2 Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa. 3 Não tenho energia suficiente para nada.	20. Cansaço ou fadiga 0 Não estou mais cansado(a) ou fatigado(a) do que o habitual. 1 Fico cansado(a) ou fatigado(a) mais facilmente do que o habitual. 2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer. 3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.
16. Alterações no padrão de sono 0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono. 1 ^a Durmo um pouco mais do que o habitual. 1b Durmo um pouco menos do que o habitual. 2 ^a Durmo muito mais do que o habitual. 2b Durmo muito menos do que o habitual. 3 ^a Durmo a maior parte do tempo. 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.	21. Perda de interesse por sexo 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo. 1 Estou menos interessado(a) do que costumava estar. 2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora. 3 Perdi completamente o interesse por sexo.
17. Irritabilidade 0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual. 1 Estou mais irritado(a) do que o habitual. 2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual. 3 Fico irritado(a) o tempo todo.	Subtotal da página 1: _____ Subtotal da página 2: _____ Pontuação total: _____ Classificação: _____

Anexo D

ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK

(BECK-A)

Data: ____ / ____ / ____

Checado por: _____

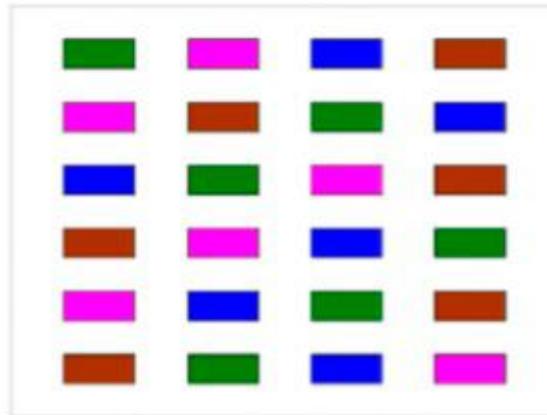
Abaixo temos uma lista de sintomas comuns à ansiedade. Favor preencher cada item da lista cuidadosamente. Indique agora os sintomas que você apresentou durante A ÚLTIMA SEMANA INCLUINDO HOJE. Marque com um X os espaços correspondentes a cada sintoma.

	0	1	2	4
	<u>Ausente</u>	Suave, não me incomoda muito	<u>Moderado</u> , é desagradável mas consigo suportar	<u>Severo</u> , quase não consigo suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensações de calor				
3. Tremor nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo de acontecimentos ruins				
6. Confuso ou delirante				
7. Coração batendo forte e rápido				
8. Inseguro (a)				
9. Apavorado (a)				
10. Nervoso (a)				
11. Sensação de sufocamento				
12. Tremor nas mãos				
13. Trêmulo (a)				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado (a)				
18. Indigestão ou desconforto abdominal				
19. Desmaios				
20. Rubor facial				
21. Sudorese (não devido ao calor)				

Desenvolvido por: BECK, A.T.; EPSTEIN, N.; et al. An Inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J. Consult. Clin. Psychol. 1988; 56:893-897.

Anexo E - Stroop test Versão Victoria.

Cartão 1



Cartão 2



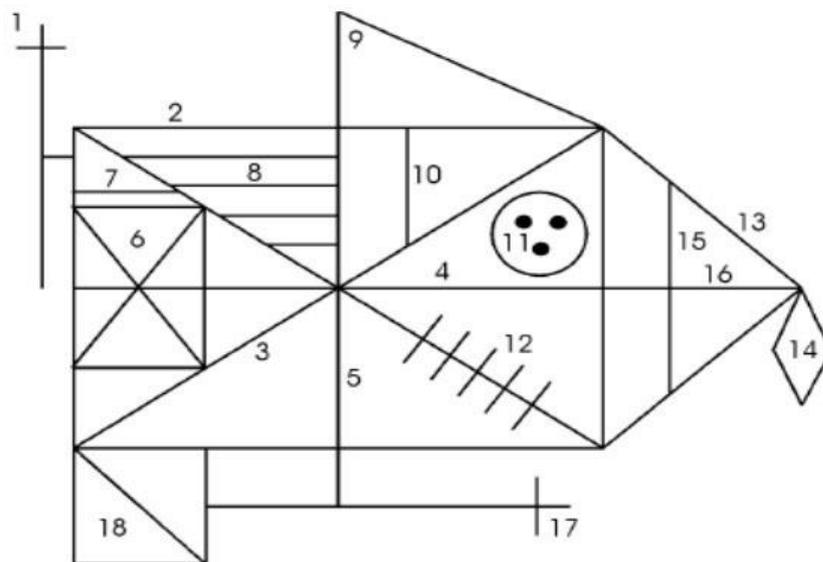
Cartão 3



Anexo G

Lista A	A1	A2	A3	A4	A5	Lista B	B1	A6	A7	Ev. Tardia	Reconhecimento				
Tambor						Carteira				Tambor	Sino (a)	Tio (af)		Feixe (fb)	
Cortina						Guarda				Cortina	Janela (as)	Toalha (b)		Jardim (a)	
Sino						Ave				Sino	Chapéu (a)	Cortina (a)		Óculos (b)	
Café						Sapato				Café	Música (as)	Flor (fa)		Bota (sb)	
Escola						Forno				Escola	Guarda (b)	Cor (a)		Sapato (b)	
Pai						Montanha				Pai	Nariz (a)	Carteira (b)		Professor (as)	
Lua						Óculos				Lua	Chuva (sb)	Canhão (b)		Forno (b)	
Jardim						Toalha				Jardim	Escola (a)	Giz (as)		Ninho (sb)	
Chapéu						Nuvem				Chapéu	Papel (fa)	Igreja (b)		Filho (as)	
Cantor						Barco				Cantor	Lápis (b)	Peru (a)		Tambor (a)	
Nariz						Carneiro				Nariz	Lar (as)	Torno (fb)		Rapê (fa)	
Peru						Canhão				Peru	Peixe (b)	Barco (b)		Carneiro (b)	
Cor						Lápis				Cor	Lua (a)	Estola (fa)		Rio (a)	
Casa						Igreja				Casa	Pino (fa)	Pai (a)		Intrusões	
Rio						Peixe				Rio	Rua (fa)	Água (as)			
Total						Total				Total	Ave (b)	Cantor (a)			
Média						Média				Média	Montanha (b)	Bule (as)			
DP						DP				DP	Café (a)	Nuvem (as)			
Z- score						Z- score				Z- score	Asa (fa)	Casa (a)			
Interpretação dos Resultados										Média	DP	z	Classificação		
Interferência B1 =															
Evocação pós interferência A6 =															
Evocação tardia A7 =															
$\sum A1- A5 =$															
Reconhecimento =															

Anexo H



CONTROLLED ORAL WORD ASSOCIATION TEST (COWAT)

Anexo I

F _____

A _____

S _____

Categoria (animais) _____
