

EDIÇÃO BRASILEIRA COM ARTIGOS SELECIONADOS DA

# THE JOURNAL OF NEUROPSYCHIATRY and Clinical Neurosciences

“A REVISTA OFICIAL DA AMERICAN NEUROPSYCHIATRIC ASSOCIATION”

**Transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes de seis a doze meses após lesão cerebral traumática leve** | Jeffrey E. Max,

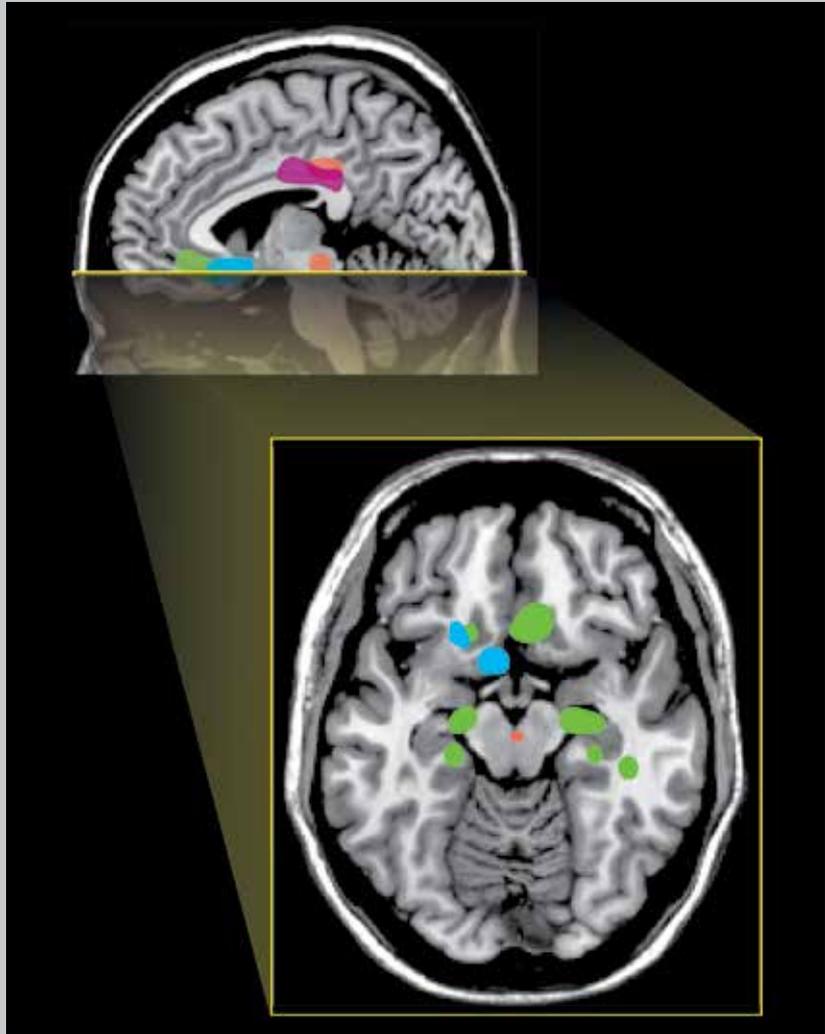
M.B.B.Ch, David Pardo B.S., Gerri Hanten, Ph.D., Russell J. Schachar, M.D., Ann E. Saunders, M.D., Linda Ewing-Cobbs, Ph.D., Sandra B. Chapman, Ph.D., Maureen Dennis, Ph.D., Elisabeth A. Wilde, Ph.D., Erin D. Bigler, Ph.D., Wesley K. Thompson, Ph.D., Tony T. Yang, M.D., Ph.D., Harvey S. Levin, Ph.D.

**A correlação entre comprometimento da atenção e reatividade emocional em pacientes adolescentes deprimidos** | Yuval Bloch,

M.D., Shai Aviram, B.A., Nurit Faibel, M.A., Jose Govezensky, M.D., Yoram Braw, Ph.D., Liron Rabany, Ph.D., Garry Walter, M.B.B.S., B.Med.Sc., Ph.D., FRANZCP

**Relações entre esclerose múltipla e depressão** | Nancy Byatt, D.O.,

M.B.A., Anthony J. Rothschild, M.D., Peter Riskind, M.D., Ph.D., Carolina Ionete, M.D., Ph.D., Anne T. Hunt, Sc.D.



Número 4 • 2014



EDIÇÃO BRASILEIRA COM ARTIGOS SELECIONADOS DA

# THE JOURNAL OF NEUROPSYCHIATRY

and Clinical Neurosciences

Sumário

- Transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes de seis a doze meses após lesão cerebral traumática leve** | Jeffrey E. Max, M.B.B.Ch, David Pardo B.S., Gerri Hanten, Ph.D., Russell J. Schachar, M.D., Ann E. Saunders, M.D., Linda Ewing-Cobbs, Ph.D., Sandra B. Chapman, Ph.D., Maureen Dennis, Ph.D., Elisabeth A. Wilde, Ph.D., Erin D. Bigler, Ph.D., Wesley K. Thompson, Ph.D., Tony T. Yang, M.D., Ph.D., Harvey S. Levin, Ph.D. 5
- A correlação entre comprometimento da atenção e reatividade emocional em pacientes adolescentes deprimidos** | Yuval Bloch, M.D., Shai Aviram, B.A., Nurit Faibel, M.A., Jose Govezensky, M.D., Yoram Braw, Ph.D., Liron Rabany, Ph.D., Garry Walter, M.B.B.S., B.Med.Sc., Ph.D., FRANZCP. 16
- Relações entre esclerose múltipla e depressão** | Nancy Byatt, D.O., M.B.A., Anthony J. Rothschild, M.D., Peter Riskind, M.D., Ph.D., Carolina Ionete, M.D., Ph.D., Anne T. Hunt, Sc.D. 21

# Transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes de seis a doze meses após lesão cerebral traumática leve

Jeffrey E. Max, M.B.B.Ch  
David Pardo, B.S.  
Gerri Hanten, Ph.D.  
Russell J. Schachar, M.D.  
Ann E. Saunders, M.D.  
Linda Ewing-Cobbs, Ph.D.  
Sandra B. Chapman, Ph.D.  
Maureen Dennis, Ph.D.  
Elisabeth A. Wilde, Ph.D.  
Erin D. Bigler, Ph.D.  
Wesley K. Thompson, Ph.D.  
Tony T. Yang, M.D., Ph.D.  
Harvey S. Levin, Ph.D.

*O objetivo deste estudo foi compreender como os transtornos psiquiátricos novos (TPN) em crianças com traumatismo cranioencefálico leve (TCEL) estão relacionados com as variáveis pré-lesão, variáveis relacionadas com a lesão e desfecho neurocognitivo concorrente. Um grupo de 79 crianças, com idades entre 5 a 14 anos, que sofreram TCEL, foi estudado em suas internações consecutivas com entrevistas psiquiátricas semiestruturadas logo após a lesão (momento basal); 60 crianças foram reavaliadas 12 meses após a lesão. Instrumentos padronizados foram utilizados para avaliar a gravidade da lesão; suas características; variáveis pré-lesão, incluindo transtorno psiquiátrico, história psiquiátrica familiar, funcionamento familiar, nível socioeconômico, adversidade psicossocial, funcionamento adaptativo e funcionamento neurocognitivo e adaptativo pós-lesão. O TPN ocorreu em 17 dos 60 participantes (28%) no intervalo de 6-12 meses após a lesão, com distúrbios que foram significativamente associados a nível socioeconômico, adversidade psicossocial, funcionamento acadêmico estimado pré-lesão e déficits simultâneos no funcionamento adaptativo, desempenho acadêmico, velocidade de processamento, memória e linguagem expressiva. O TPN não foi associado significativamente a funcionamento adaptativo pré-lesão, gravidade da lesão, história psiquiátrica familiar, transtorno psiquiátrico pré-lesão, localização da lesão, sexo ou idade à época da lesão. Esses achados sugerem que a morbidade psiquiátrica de curto prazo associada a TCEL em crianças ocorre mais comumente do que anteriormente relatado e está relacionada tanto com fatores sociais pré-lesão como ao funcionamento neurocognitivo concorrente.*  
(The Journal of Neuropsychiatry and Neurosciences 2013; 25:272-282)

Dos 1,5 milhões de lesões cerebrais traumáticas que ocorrem anualmente nos Estados Unidos, aproximadamente 500 mil resultam em atendimento no setor de emergência para crianças com menos de 15 anos de idade, e 80% a 90% desses casos são considerados leves.<sup>1</sup> Mesmo que uma pequena

---

Recebido em 2 de abril de 2012; revisado em 28 de maio de 2012, aceito em 10 de julho de 2012. Do Departamento de Psiquiatria da Universidade da Califórnia, em San Diego, e Rady Children's Hospital, San Diego, CA. Enviar correspondência para Dr. Max; e-mail: jmax@ucsd.edu  
Copyright©2013 American Psychiatric Association

proporção dos incidentes de traumatismo cranioencefálico leve (TCEL) em crianças resulte em problemas comportamentais, o grande número de crianças acometidas representa um importante problema de saúde pública. É importante, portanto, considerar se o TCEL está associado a transtorno psiquiátrico novo (TPN). Uma resposta clara a essa questão tem sido dificultada por alguns fatores, como falta de pesquisas prospectivas (em vez de retrospectivas), um tamanho de amostra suficiente para explorar uma série de variáveis de lesões e sociais e um pressuposto persistente, com base em pesquisas anteriores, de que o novo transtorno psiquiátrico após TCE leve pode não estar relacionado com a lesão cerebral *per se*.<sup>2</sup> Uma melhor compreensão da gênese dos TPN no TCE possibilitaria que fossem previstos e talvez assim tratados precocemente de maneira a limitar a morbidade.

O TPN, por definição, pode manifestar-se de duas maneiras.<sup>3</sup> Primeiro, ele pode surgir após o TCE em um indivíduo sem transtorno psiquiátrico pré-lesão durante a vida. Em segundo lugar, ele poderia representar um transtorno novo após TCE em um indivíduo com outra forma de transtorno psiquiátrico pré-lesão durante a vida (p. ex., um paciente com uma história na vida, pré-lesão, de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), que desenvolve um transtorno depressivo maior após o TCE). Até hoje, duas coortes estudadas prospectivamente foram usadas para examinar a relação entre TCEL e TPN.<sup>4</sup> Descobrimos que as crianças com TCE leve/moderado e uma história de transtorno psiquiátrico antes da lesão estavam em risco significativamente maior de desenvolver TPN nos primeiros 3 meses pós-lesão.<sup>3</sup> Além disso, depois de TCE leve/moderado, o TPN ocorreu com uma frequência de 8/37 (22%), 3/30 (10%), 7/31 (23%) e 6/30 (20%), em avaliações de 3, 6, 12, e 24 meses pós-lesão, respectivamente.<sup>4</sup> Recentemente, relatamos que o TPN nos primeiros 6 meses após a lesão ocorreu em 25/70 (36%) das crianças consecutivamente hospitalizadas por TCEL e que TPN foi significativamente associado à presença de lesões da substância branca frontal.<sup>5</sup>

Pesquisas adicionais concentraram-se em classificações de sintomas específicos, como sintomas pós-concussão (SPC), atenção e conduta, documentado a partir de entrevistas breves com o progenitor e a criança e/ou questionários aplicados aos pais, crianças e professores, em contraste com transtornos psiquiátricos derivados de entrevistas psiquiátricas padronizadas.<sup>6-12</sup> Os resultados compatíveis com os nossos achados<sup>3</sup> foram obtidos em um estudo anterior de SPC, em que as crianças com TCEL, cujos sintomas aumentaram, tiveram ajustamento comportamental pré-lesão mais precário do que aquelas cujos sintomas não aumentaram.<sup>11</sup> Outro estudo concluiu que difi-

culdade comportamental significativa contínua 3 meses após a lesão em crianças com TCEL estava relacionada com maior incidência de TCE anterior, estressores pré-mórbidos, problemas psiquiátricos ou neurológicos pré-existent e dificuldades de aprendizagem.<sup>9</sup> Os achados de uma coorte recém-estudada de crianças com TCEL ampliaram esses achados relacionados com SPC.<sup>6,7,10,12</sup> Por exemplo, um nível extremamente elevado de SPC era provável entre as crianças com TCEL cuja apresentação clínica aguda refletiu lesão mais grave.<sup>10</sup> SPC foi significativamente maior em um grupo de TCEL do que em um grupo controle com lesão ortopédica (LO) 2 semanas após lesão (51% *versus* 30%), mas não depois disso durante o primeiro ano pós-lesão (19%-27% *versus* 19%-21%).<sup>12</sup> Os resultados de um estudo de coorte de nascimentos indicaram que TCEL que resulta em tratamento em esquema de internação, e não ambulatorial, foi associado a classificações aumentadas de hiperatividade/déficit de atenção e transtorno de conduta, especialmente se o TCEL ocorreu antes dos 5 anos de idade.<sup>8</sup> Estudos prospectivos<sup>13</sup> e retrospectivos<sup>14</sup> adicionais sugerem morbidade neurocomportamental variada após TCEL.

Além da morbidade comportamental e emocional que caracteriza o TPN, sequelas neurocognitivas de TCE são clinicamente importantes;<sup>15</sup> a relação entre TPN e déficits neurocognitivos em uma população com TCEL ainda é em grande parte não estudada. Estreitar essa lacuna de conhecimento é crucial porque é clinicamente relevante abordar déficits cognitivos gerais e específicos pré-lesão ou pós-lesão se estiverem presentes, em particular no contexto de TPN. Relatamos que o TPN foi significativamente associado a déficits simultâneos na velocidade de processamento, linguagem expressa e funcionamento intelectual 6 meses após TCEL.<sup>5</sup> Descobrimos que o TPN está significativamente relacionado com o desfecho neurocognitivo em crianças hospitalizadas com uma ampla gama de gravidade do TCE (TCE grave e TCEL), e LO.<sup>16</sup> Especificamente, o funcionamento intelectual e o desfecho de memória foram independente e significativamente relacionados com um “fator neuropsiquiátrico” (englobando gravidade da lesão e TPN) e um “fator de desvantagem psicossocial” (incluindo nível socioeconômico, história psiquiátrica familiar e funcionamento familiar). O TPN foi anexado significativamente à gravidade dos índices da lesão, e tanto o funcionamento familiar como a história psiquiátrica familiar juntaram-se significativamente ao nível socioeconômico para explicar vários desfechos cognitivos específicos.

Afora os poucos estudos que investigam a relação de TCEL, TPN e desfecho neurocognitivo, existem vários outros relatos de TCEL, sintomatologia comportamental e desfecho neurocognitivo. Um estudo constatou que crianças com TCEL cujos “sinto-

mas pós-concussão” aumentaram em comparação àquelas cujos sintomas não aumentaram antes da lesão até 3 meses pós-lesão, tiveram resultados significativamente mais precários em testes de velocidade de processamento, memória visual, atenção e funcionamento de execução.<sup>11</sup> Outro estudo concluiu que crianças com TCEL e dificuldades comportamentais em curso não foram diferenciadas por seus desempenhos em testes de memória verbal, memória visual, velocidade de processamento, atenção ou função de execução.<sup>9</sup> Um estudo recente constatou que as medidas da função de execução não eram significativamente piores em um TCEL em comparação com um grupo de LO no primeiro ano após a lesão.<sup>7</sup> Esses achados negativos são compatíveis com um estudo recente e revisões que sugerem desfechos cognitivos benignos após TCEL.<sup>17-19</sup> No entanto, TCEL apresentou maior probabilidade de resultar em SPC do que a LO, entre as crianças de menor capacidade cognitiva em comparação com as de maior capacidade. Isso foi particularmente evidente para as crianças com TCEL complicado (lesão detectada na Ressonância Magnética - RM).<sup>6</sup>

É claro que as crianças com TCEL não necessariamente escapam da morbidade psiquiátrica e que essa morbidade pode estar relacionada com a morbidade neurocognitiva. Neste artigo, vamos explorar cada uma dessas formas de morbidade em uma grande coorte de TCEL estudada prospectivamente e, além disso, investigamos as relações entre TPN e funcionamento neuropsicológico simultâneo. Considerando a literatura revisada, levantamos a hipótese de que o TPN no intervalo de 6 a 12 meses pós-lesão em crianças com TCEL seria previsto por índices de gravidade da lesão (p. ex., presença de uma lesão; lesão frontal da substância branca), estimativa de funcionamento acadêmico pré-lesão e índices de adversidade psicossocial (p. ex., nível socioeconômico, história psiquiátrica familiar, funcionamento familiar pré-lesão). Trabalhamos ainda com a hipótese de que TPN (uma ampla categoria de psicopatologia) aos 12 meses estaria associado a déficits significativos no funcionamento adaptativo e acadêmico simultâneo e uma ampla gama (o que implica em associação não específica em vez de específica) de medidas neurocognitivas, incluindo a velocidade de processamento, memória e linguagem expressa.

## MÉTODOS

### Participantes

Os participantes foram recrutados em três centros médicos acadêmicos no Texas (N = 60), e no Hospital for Sick Children em Toronto (N = 19), após internações consecuti-

vas seguidas à hospitalização inicial para TCEL de julho de 1998 a agosto de 2002. As crianças recrutadas de um local adicional, em San Diego, foram excluídas por causa de algumas diferenças nos critérios de inclusão/exclusão. Essa exclusão não alterou os resultados do estudo de forma significativa. As crianças foram consideradas como tendo sofrido um TCEL se sua lesão foi através de um mecanismo de lesão craniana fechada, menor escore na Escala de Coma de Glasgow (GCS  $\geq 13$ )<sup>20</sup> ao exame no centro de emergência, e uma história de uma perda ou alteração de consciência que não excedesse 30 minutos.<sup>21</sup> Compatível com o estudo neurocomportamental principal sobre TCEL pediátrico, as crianças não foram excluídas caso tivessem sofrido uma fratura de crânio.<sup>10</sup> Não temos dados precisos sobre a elegibilidade ou o número de crianças abordadas ou a taxa de participação entre os elegíveis. Isso é em parte resultado de não termos exigido de nossos pacientes que respondessem a questões de elegibilidade antes de tomar a decisão sobre a possibilidade de participar. Os critérios de exclusão incluíram lesões devido ao abuso de crianças ou mísseis penetrantes, deficiência mental, esquizofrenia preexistente ou transtorno de espectro autista. O consentimento informado foi obtido a partir dos pais/responsáveis de todas as crianças participantes. As crianças forneceram consentimento para participar em conformidade com os requisitos do Institutional Review Board em cada local. Um grupo de 79 crianças foi inscrito e estudado 2 semanas após a lesão. Uma criança teve um segundo TCE entre as avaliações de acompanhamento de 6 e 12 meses e foi excluída das análises; 60 crianças (76%) retornaram 12 meses pós-lesão para reavaliação. O grupo de retorno não foi diferente do grupo de não retorno no que diz respeito aos escores da GCS, idade, sexo, raça, nível socioeconômico, transtorno psiquiátrico durante a vida pré-lesão, funcionamento familiar pré-lesão, história psiquiátrica familiar pré-lesão ou funcionamento adaptativo pré-lesão. No entanto, o grupo de retorno teve adversidade psicossocial significativamente maior (média [desvio-padrão]: 0,75 (0,90), N = 59 vs 0,39 (0,50), N = 18;  $t[52,2] = -2,14$ ;  $p = 0,037$ ).

A Tabela 1 apresenta dados demográficos (idade, sexo, nível socioeconômico), variáveis psicossociais pré-lesão (estado psiquiátrico durante a vida pré-lesão, funcionamento adaptativo, funcionamento familiar, história psiquiátrica familiar, adversidade psicossocial) e índices de lesão (escores GCS, incidência de fratura de crânio com afundamento, mecanismo da lesão). As raças dos participantes foram as seguintes: caucasianos: 51 (65%); afro-americanos: 12 (15%); hispânicos: 12 (15%); asiáticos: 2 (3%); Outras: 2 (3%).

**Medidas**

**Avaliação Psiquiátrica** A entrevista semiestruturada, um Cronograma de Transtornos Afetivos e Esquizofrenia para Crianças em Idade Escolar, Versão Atual e durante a Vida (K-SADS-PL),<sup>22</sup> foi usada para estabelecer os diagnósticos psiquiátricos do DSM-IV.<sup>23</sup> O K-SADS-PL é uma entrevista integrada progenitor-criança que envolve a síntese de dados do progenitor e da criança coletados separadamente por um médico, incluindo sintomas atuais e ao longo da vida (no início do estudo) e sintomas atuais ou progressos dos 6 meses até 12 meses pós-lesão (avaliação de 12 meses). Nós também aplicamos uma entrevista semiestruturada projetada para identificar os sintomas e subtipos de diagnóstico de DSM-IV de Alteração da Personalidade Devido a TCE, o chamado Programa de Classificação Neuropsiquiátrica (NPRS).<sup>24</sup> Ambos os pais e as crianças participaram da entrevista, que ocorreu no momento basal e aos 12 meses pós-lesão.

Os relatórios do progenitor e da criança a partir do NPRS, entrevistas K-SADS, e o Instrumento de Diagnóstico de Pesquisa,<sup>25</sup> preenchido pelo professor, quando disponível (51/79: 65%, no início do estudo, 40/60: 67%, em 12 meses), foram integrados. O entrevistador estabeleceu o diagnóstico psiquiátrico de “melhor estimativa”, considerado o “padrão-ouro” de avaliação psiquiátrica infantil, integrando os dados de múltiplas fontes.<sup>26</sup>

As entrevistas foram realizadas por médicos em nível de mestrado e Ph.D. que foram treinados pelo primeiro autor em uma oficina pré-estudo e uma oficina no meio do estudo. As avaliações em cada local foram supervisionadas por um psiquiatra infantil (em três locais) ou um psicólogo infantil (em um local). O primeiro autor foi responsável por um segundo nível de supervisão, que envolveu a revisão de resumos escritos compostos pelo entrevistador e discussão dos casos em teleconferências mensais entre o primeiro autor e os entrevistadores.

**Avaliações Neurológicas** A gravidade do TCE foi determinada a partir do menor escore da Escala de Coma de Glasgow (GCS)<sup>20</sup> registrado a partir das anotações clínicas. A GCS foi utilizada como uma medida padrão de gravidade da lesão cerebral aguda associada ao TCE. A escala mede os escores de abertura dos olhos e responsividade verbal e que variam de 3 (sem resposta) a 15 (normal).

A Escala Abreviada de Lesões (EAL) foi usada para medir a gravidade da lesão extracraniana geral e produzir um Escore de Gravidade da Lesão (EGL).<sup>27</sup> O EGL foi calculado a partir da soma dos quadrados do escore da EAL mais alto em cada

uma das três regiões do corpo mais gravemente lesionadas (tórax, conteúdo abdominal ou pélvico, extremidades e externo), se fosse o caso.

**TABELA 1.** Dados demográficos, psicossociais e de lesão na coorte de traumatismo craniano leve (N = 79)

		N
<b>Variáveis Demográficas</b>		
Idade à lesão, anos, média (DP)	9,81 (2,93)	79
Sexo: meninos, N (%)	54 (68,4%)	79
Nível socioeconômico, média (DP)	39,17 (11,77)	77
<b>Variáveis Psicossociais</b>		
Transtorno psiquiátrico durante a vida pré-lesão, N (%)	31 (39,2%)	79
Escore Padrão Composto no Comportamento Adaptativo de Vineland pré-lesão, média (DP)	92,89 (14,14)	72
Escore de Funcionamento Familiar Pré-lesão, média (DP)	1,57 (0,42)	73
Escore de Histórico Psiquiátrico Familiar média (DP)	1,10 (1,04)	63
Adversidade Psicossocial Pré-lesão, média (DP)	0,66 (0,84)	77
<b>Variáveis de Lesão</b>		
Escore de Escala de Coma de Glasgow mais baixa: 13	6 (7,6%)	
Escore de Escala de Coma de Glasgow mais baixa: 14	18 (22,8%)	
Escore de Escala de Coma de Glasgow mais baixa: 15	55 (69,6%)	
Fratura de crânio deprimida, N (%)	8 (10,1)	79
<b>Mecanismo da Lesão</b>		
	<b>N(%)</b>	79
Passageiro de auto, caminhão, ônibus	17 (21,5)	
Veículo recreacional/off-road	3 (3,8)	
Bicicleta	6 (7,6)	
Queda	24 (30,4)	
Batida por um objeto em queda	3 (3,8)	
Esportes ou brincadeiras	10 (12,7)	
Atingido por um veículo automotor	14 (17,7)	
Outros	2 (2,5)	

A Imagem por RM (RM, 1,5 Tesla) foi realizada na maioria dos participantes 3 meses após a lesão, quando as lesões pareciam estáveis. Incluídos no protocolo estavam sequências de recuperação-inversão atenuada por líquido (FLAIR) e sequências volumétricas gradiente eco ponderadas em T1 (SPGR), realizadas em planos coronal e sagital de acordo com um protocolo de pesquisa. A codificação das lesões incluía patologia de substância cinza/branca (p. ex., lesão em cisalhamento, gliose, hemossiderina) e localização anatômica. As lesões da substância branca do lobo frontal foram descritas como presentes ou ausentes. A codificação específica do giro do lobo frontal foi feita apenas quando as lesões de substância cinza/branca apareceram nesses giros. Não houve nenhuma tentativa de registrar imagens ou de segmentar tipos de tecido, porque a codificação de lesões era feita por neurorradiologistas especialistas em projetos em cada local, e análises volumétricas não foram realizadas; 65 das 79 crianças inscritas e elegíveis (82%) completaram sua pesquisa com RM. As distribuições das lesões nas crianças que completaram a RM são apresentadas na Tabela 2. Dez das crianças com dados psiquiátricos faltando aos 12 meses fizeram uma pesquisa com RM. A presença de lesão e localização específica na RM para pesquisa não diferiu naqueles com acompanhamento psiquiátrico versus aqueles sem.

**Avaliações Psicossociais** A entrevista sobre os Critérios de Diagnóstico de Pesquisa do Histórico Familiar<sup>28</sup> foi aplicada em cada local por assistentes de pesquisa treinados. Os critérios foram alterados em conformidade com os critérios do DSM-IV. Pelo menos um dos pais, atuando como informante, foi questionado sobre transtornos psiquiátricos em cada parente de primeiro grau da criança com índice de um TCE. Utilizando uma escala de 4 pontos de gravidade crescente, as classificações familiares foram então resumidas.<sup>4</sup>

**TABELA 2.** Distribuição da lesão, baseada na imagem de RM de pesquisa: coorte completa (N = 65) e em crianças com e sem TPN nos primeiros 12 meses após a lesão

	Todos os indivíduos	TPN	Nº TPN	P
	(N=65)	(N = 15)	(N = 40)	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Qualquer Lesão	31 (48)	7 (47)	20 (50)	NS
Substância branca do lobo frontal	7 (11)	2 (13)	3 (8)	NS
Distribuição de outras lesões				
Lobo frontal				
Qualquer substância branca do lobo frontal	14 (22)	4 (27)	9 (21)	
Giro frontal superior	7 (11)	2 (13)	5 (13)	
Giro frontal médio	8 (12)	2 (13)	6 (15)	
Giro frontal inferior	5 (8)	2 (13)	3 (8)	
Giro cingulado	1 (2)	0	1 (3)	
Giro orbital	1 (2)	1 (7)	0	
Giro reto	5 (8)	2 (13)	2 (5)	
Lobo temporal	5 (8)	1 (7)	4 (10)	
Lobo parietal	11 (17)	2 (13)	8 (20)	
Gânglios basais	1 (2)	1 (7)	0	
Tálamo	1 (2)	0	1 (3)	

O funcionamento familiar global foi medido com a Escala de Funcionamento Geral Familiar de Dispositivo de Avaliação.<sup>29</sup> A escala é um questionário de autorrelato composto por 12 itens. O cuidador primário em cada família respondeu a cada pergunta em uma escala de Likert de 4 pontos que varia de 1-4. As pontuações mais altas representam maior disfunção.

O Índice de Quatro Fatores foi utilizado para avaliar o nível socioeconômico.<sup>30</sup> A classificação é baseada nas pontuações derivadas de uma fórmula que envolve tanto os níveis educacionais e ocupacionais paternos como maternos. Escores mais altos indicam maior nível socioeconômico, variando de 8 a 66.

Modelamos nosso índice de adversidade psicossocial naquele que é utilizado em um estudo inicial importante de TCE pediátrico.<sup>2</sup> A avaliação envolveu seis áreas e, para cada área que sugeriu adversidade, uma pontuação de 1 foi aplicada; para cada área onde não havia nenhuma adversidade, uma pontuação de 0. As áreas são: 1) criança não mora com pais biológicos ou adotivos; 2) irmãos de pelo menos quatro crianças ou uma razão pessoa:quarto superior a 1; 3) admissão da criança sob

os cuidados das autoridades locais por causa de dificuldades da família; 4) “inventário de mal-estar” materno  $\geq 7$ ; 5) criminalidade paterna; e 6) pai ou mãe com um trabalho não qualificado ou semiquilificado.

O funcionamento adaptativo pré-lesão foi retrospectivamente avaliado dentro de 2 semanas após a lesão, e o funcionamento adaptativo aos 12 meses pós-lesão foi avaliado com a entrevista da Escala de Comportamento Adaptativo Vineland,<sup>31</sup> que envolveu uma entrevista semiestruturada realizada por um assistente de pesquisa treinado com o cuidador primário.

**Avaliações neurocognitivas: Estimativa de Funcionamento Acadêmico Pré-lesão** O funcionamento acadêmico no momento basal (dentro de 2 semanas de lesão) foi avaliado com o subteste de Identificação de Letra-Palavra Revisado de Woodcock-Johnson.<sup>32</sup> A Identificação de Letra-Palavra avalia a precisão de leitura de letras e palavras em voz alta. Um escore padrão foi gerado representando o número total de itens lidos corretamente. Outros estudos apresentaram evidências de que, em crianças com TCE leve, a avaliação pós-lesão de base desse domínio de funcionamento acadêmico pode ser usada para estimar o funcionamento acadêmico pré-lesão,<sup>33</sup> embora o funcionamento acadêmico pré-lesão dependa de outros fatores também.

#### Funcionamento Acadêmico e Neurocognitivo Concorrente (Velocidade de Processamento, Memória, Linguagem) (12 meses pós-lesão).

**Funcionamento Acadêmico** O funcionamento acadêmico em 12 meses foi avaliado com o subteste de Identificação de Letra-Palavra Revisado de Woodcock-Johnson Revisado<sup>32</sup> descrito anteriormente.

**Velocidade de Processamento** A Escala Wechsler de Inteligência para subtestes de Pesquisa de Codificação e Símbolo de Crianças III (WISC-III) foi usada para medir a velocidade de processamento.<sup>34</sup> Durante o subteste de codificação, as crianças identificaram os desenhos geométricos corretos abaixo de números pelo uso de uma chave. O teste mediu o número de símbolos corretamente transcritos em 2 minutos. O subteste de Pesquisa de Símbolo envolveu a apresentação à criança de estímulos-alvo e realização de perguntas para marcar um quadro com Sim ou Não o mais rapidamente possível para indicar se o(s) alvo(s) apareceram ou não entre uma variedade de estímulos (45 ensaios no total). A pontuação foi obtida subtraindo-se o número de erros do número de respostas corretas realizado em 120 segundos. Um escore em escala da Velocidade de Processamento foi calculado e a média para ambos os subtestes realizada.

A tarefa de Nomeação Automática Rápida<sup>35</sup> foi administrada pedindo-se à criança para nomear rapidamente desenhos em fila de cinco objetos comuns reproduzidos 10 vezes cada um e intercalados em um tabuleiro. Essa tarefa está relacionada com a velocidade de processamento e leitura. O tempo necessário para completar a tarefa foi a medida dependente e foi expressa como um escore z.

**Memória** O Teste de Aprendizagem Verbal da Califórnia – Versão infantil (CVLT-C) foi administrado como uma avaliação das habilidades de memória de aprendizagem verbal das crianças.<sup>36</sup> Os procedimentos padrão de CVLT-C para formas alternativas foram seguidos. As crianças foram instruídas a aprender 15 palavras em três categorias através de cinco experimentos de aprendizagem e um experimento de distração. A memória verbal foi avaliada por Recordação Tardia e foi documentada como um escore z.

A memória de trabalho foi testada com uma tarefa N-back apresentada em visão central por um computador Powerbook Macintosh com diferentes cargas de memória.<sup>37</sup> Uma condição 0-back impôs uma carga mínima de memória enquanto controlava a atenção para a tarefa. Em cada nível de carga de memória houve 40 experimentos, em que a criança visualizou uma sequência contínua de 40 letras que aparecem 1 letra de cada vez na tela do computador durante 2 segundos cada, de início a início. Dentro de cada nível da tarefa, havia 12 alvos e 28 distraidores. A criança respondeu pressionando um botão com a mão preferida quando uma combinação ocorria, ou, na 0-carga, quando um alvo designado aparecia. A percentagem de hits (ou seja, detecção de alvos) para a tarefa Rima de Letra foi gravada.

**Linguagem** A Avaliação Clínica dos Fundamentos da Linguagem, 3ª edição do subteste de Sentença Formulada (CELF-3), foi utilizada para avaliar a linguagem expressa no nível da sentença.<sup>38</sup> O teste envolveu apresentar à criança uma imagem visual que continha uma palavra ou frase-alvo e pedir a ela para formular uma frase em resposta. O subteste continha 22 itens.

### Análise de Dados

Os testes estatísticos foram testes *t* ou análises  $\chi^2$  de amostra independente e análises de efeito-tamanho<sup>39</sup> conforme apropriado. Níveis alfa foram estabelecidos em 0,05. Nós testamos a associação de TPN pós-lesão de 12 meses com variáveis de lesão e pré-lesão de interesse (presença de lesão, lesão de substância branca frontal, nível socioeconômico, adversidade psicossocial, funcionamento familiar pré-lesão, his-

tória psiquiátrica familiar). Nós analisamos a relação do TPN com escores de testes acadêmicos de momento basal (escala ID de Letra-Palavra de Woodcock-Johnson-R), bem como o funcionamento neurocognitivo concorrente 12 meses após a lesão para domínios específicos sensíveis à interrupção após TCEL (funcionamento acadêmico, velocidade de processamento, memória, linguagem). Também realizamos análises exploratórias de variáveis potencialmente associadas a TPN, incluindo variáveis demográficas (idade à lesão, sexo, raça), psicossociais pré-lesão (estado psiquiátrico durante a vida pré-lesão, funcionamento adaptativo) e de lesão (escores de GCS, fratura de crânio com afundamento).

## RESULTADOS

### Transtornos psiquiátricos novos e pré-lesão (TPN)

No grupo, 31 das crianças inscritas (31/79; 39%) tinham uma história de pelo menos um transtorno psiquiátrico durante a vida pré-lesão. Especificamente, esses transtornos incluíram TDAH (N = 20); fobia simples (N = 7, incluindo 2 em remissão); transtorno de ansiedade de separação (N = 5, incluindo 2 em remissão); transtorno desafiador opositivo (N = 3, incluindo um em remissão); transtorno de ansiedade generalizada (N = 2), transtorno obsessivo-compulsivo (N = 1); encoprese (N = 1); distúrbio de comportamento disruptivo, não especificado de outro modo (N = 1); transtorno alimentar, não especificado de outro modo (N = 1); fobia social (N = 1); transtorno de tique motor crônico (N = 1) e transtorno depressivo maior (N = 1, em remissão).

O TPN ocorreu em 28% das crianças que retornaram para a avaliação de 12 meses (17/60). Os transtornos específicos incluíram TDAH (N = 6), transtorno de ajustamento (N = 2), fobia social (N = 1), fobia simples (N = 2), transtorno de ansiedade generalizada (N = 3), transtorno de tique motor (N = 2), transtorno desafiador opositivo (N = 3), mudança de personalidade (N = 4), transtorno depressivo maior (N = 2), transtorno de estresse pós-traumático (N = 2) e transtorno de ansiedade de separação (N = 1).

### Correlatos pré-lesão e de lesão de transtorno psiquiátrico novo (TPN)

As Tabelas 3 e 4 apresentam os resultados das análises conduzidas para determinar quais as variáveis que foram significativamente associadas ao desenvolvimento de TPN 6-12 meses após o TCE. Como hipótese, o nível socioeconômico, adversidade psicossocial e funcionamento acadêmico pré-lesão estimado mostraram significância. Menor funcionamento familiar

pré-lesão tendeu a estar associado a TPN, e o tamanho do efeito moderado sugeriu força insuficiente. Nenhuma das outras variáveis demográficas ou psicossociais (idade à lesão, sexo, raça, história psiquiátrica familiar, funcionamento adaptativo pré-lesão

ou transtorno psiquiátrico pré-lesão) foi associada a TPN, nem as características da lesão como menor escore da GCS, fratura de crânio com afundamento, anomalia detectada na tomografia computadorizada ou gravidade de lesão extracraniana.

**TABELA 3.** Preditores de TPN no Intervalo de 6-12 meses após TCEL

	TPN (N = 17)	No TPN (N = 43)	t	[df]	p	Tamanho do efeito
<b>Variáveis Demográficas</b>						
Idade à lesão, anos	9,20 (2,62)	10,01 (2,94)	1,00	[58]	NS	0,29
Sexo: meninos N (%) <sup>c</sup>	11 (65%)	29 (67%)			NS	
Nível socioeconômico	33,25 (11,40) N=16	40,56 (11,86)	2,13	[57]	0,038	0,63
Raça <sup>b</sup>				[4]	NS	
Caucasianos	9	30				
Afroamericanos	1	6				
Hispânicos	5	6				
Asiáticos	2	0				
Outros	0	1				
<b>Variáveis Psicossociais</b>						
Transtorno psiquiátrico durante a vida pré-lesão, N (%) <sup>c</sup>	7 (41%)	16 (37%)			NS	
Escore Padrão ABC de Vineland Pré-lesão	89,88 (17,25) N=16	95,45 (13,73) N=40	1,27	[54]	NS	0,36
Funcionamento familiar pré-lesão	1,77 (0,41) N=16	1,53 (0,43) N=41	-1,96	[55]	0,055	0,57
Histórico psiquiátrico familiar	1,47 (1,06) N=15	0,97 (1,07) N=37	-1,52	[50]	NS	0,47
Adversidade psicossocial pré-lesão	1,13 (1,02) N=16	0,60 (0,82)	-2,02	[57]	0,048	0,57
<b>Variáveis de Lesão</b>						
Menor Escore da Escala de Coma de Glasgow (GCS) <sup>a</sup>				[2]	NS	
Escore da Escala de Coma de Glasgow: 13; N	2	3				
Escore da Escala de Coma de Glasgow: 14; N	5	11				
Escore da Escala de Coma de Glasgow: 15; N	10	29				
Exame de TC anormal <sup>c</sup>	5/15 (33%)	16/41 (39%)			NS	
Fratura de crânio deprimida <sup>c</sup>	1/17 (6%)	6/43 (14%)			NS	
Escala de Lesão Abreviada: Escore de Gravidade da Lesão (extracraniana)	2,7 (6,9)	1,3 (2,7)	-0,80	[15,6]	NS	0,27

Valores são médios (desvio-padrão) exceto onde indicado. Tamanho do efeito refere-se a Cohen *d*  
 ABC: Composto de Comportamento Adaptativo  
<sup>a</sup>Pearson  $\chi^2=0,54$   
<sup>b</sup>Pearson  $\chi^2=8,25$   
<sup>c</sup>Teste exato de Fisher

### TPN na Avaliação de 12 meses: correlatos de funcionamento neurocognitivo e adaptativo em 12 meses

A Tabela 4 apresenta os resultados dos correlatos de funcionamento neurocognitivo e adaptativo aos 12 meses. As avaliações de funcionamento acadêmico (ID de Letra-Palavra de W-J-R), a velocidade de processamento (Nomeação Rápida), memória (tarefa de Rima de letra N-back; CVLT -C), linguagem expressa (CELF-3) e funcionamento adaptativo mostraram significância em testes *t* de amostras independentes. Análises exploratórias demonstraram que os resultados de funcionamento adaptativos foram explicados por todos os domínios (socialização, comunicação, habilidades da vida diária). A relação significativa entre funcionamento adaptativo de 12 meses e TPN foi mantida também em uma regressão logística que controla o funcionamento adaptativo pré-lesão.

Tendo em vista a associação significativa do nível

socioeconômico e TPN, repetimos as análises da relação de TPN e suas medidas neurocognitivas significativamente associadas, controlando o nível socioeconômico em uma série de regressões logísticas. As regressões foram significativas, mas não houve nenhum caso em que o nível socioeconômico, de forma independente, tenha sido significativamente responsável por TPN. A memória de trabalho (tarefa de rima de N-back) e a memória verbal (CVLT-C) foram as únicas medidas neurocognitivas responsáveis por variância significativa independente de nível socioeconômico.

### Características da lesão

As distribuições de lesão a partir da pesquisa por RM estão listadas na Tabela 2. A presença ou ausência de lesões não foi significativamente associada a TPN (lesões estavam presentes em 7/15 crianças com TPN contra 20/40 crianças sem TPN).

## Transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes de seis a doze meses após lesão cerebral traumática leve

Além disso, a presença ou ausência de lesões de substância branca frontal não foi significativamente associada a TPN (lesões da substância branca frontal estavam presentes em 2/15 crianças com TPN versus 3/40 crianças sem TPN).

### DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo são que transtornos psiquiátricos novos (TPN) 6-12 meses após TCEL são comuns, estão associados a déficits significativos no funcionamento adaptativo e são significativamente associados a fatores de risco psicossocial pré-lesão, incluindo menor nível socioeconômico e adversidade psicossocial.

Nossos achados também sugerem que o TPN está significativamente relacionado com o funcionamento acadêmico pré-lesão estimado. Finalmente, o TPN parece estar associado

crianças foram heterogêneos, um resultado semelhante ao dos outros estudos pediátricos de TCE.<sup>2,40</sup> Os TPN de ocorrência mais frequente foram TDAH secundário e mudança de personalidade, devidos ao TCE, seguidos de transtornos de humor, ansiedade, e comportamentais. O achado de TDAH secundário é particularmente surpreendente porque 25% (20/79) dos participantes inscritos no início do estudo tinham TDAH pré-lesão e, portanto, não eram elegíveis para desenvolver TDAH secundário. A alta taxa de TDAH pré-lesão, um aumento de duas a três vezes, em comparação com a prevalência da comunidade, é compatível com outros estudos de TCE pediátrica e pode estar relacionado com impulsividade como um fator causal contribuinte para a lesão.<sup>41</sup>

TPN foi significativamente associada a nível socioeconômico e adversidade psicossocial. TPN também foi claramente relacionado com outras medidas psicossociais pré-lesão, incluindo

**TABELA 4.** Correlatos neurocognitivos de TPN no intervalo de 6-12 meses após TCEL

	TPN (N = 17)	Sem TPN (N = 43)	t	[df]	p	Tamanho do efeito
<b>Estimativa de funcionamento acadêmico pré-lesão (realizada após a lesão)</b>						
Escore padrão de ID Letra-Palavra de W-J-R	96,9 (22,5)	109,6 (16,7) N=42	2,38	[57]	0,021	0,64
<b>Correlatos Acadêmicos e Neurocognitivos 12 Meses Pós-Lesão</b>						
<b>Funcionamento Acadêmico</b>						
Escore padrão de ID Letra-Palavra de W-J-R	96,2 (22,0)	109,5 (16,4) N=42	2,57	[58]	0,013	0,69
<b>Velocidade de Processamento</b>						
Escore da escala de Velocidade de Processamento WISC-III	104,0 (19,5)	112,9 (17,9) N=42	1,68	[57]	0,099	0,48
Nomeação rápida: escore z	0,067 (1,402)	0,614 (0,943)	2,18	[58]	0,033	0,46
<b>Funcionamento da Memória</b>						
CVLT: lista da Segunda-feira: escore z de atraso longo	-0,21 (1,40)	0,69 (0,81)	3,09	[58]	0,003	0,79
Hits da tarefa de Rima de Letra N-back	0,31 (0,27) N=16	0,51 (0,23) N=39	2,86	[53]	0,006	0,80
<b>Linguagem</b>						
Escore escalonado de Sentenças Formuladas CELF-3	8,8 (3,1)	10,6 (2,9) N=42	2,07	[57]	0,043	0,60
Escore Padrão ABC de Vineland pós-lesão de 12 meses de Funcionamento Adaptativo	81,8 (13,5)	98,7 (16,2) N=42	3,80	[57]	0,000	1,13

Os valores são expressos como média (desvio-padrão [DP])  
 ABC: Composto de Comportamento Adaptativo; CELF-3: Avaliação Clínica de fundamentos da Linguagem, 3ª Edição; CVLT-C: Teste de Aprendizagem Verbal da Califórnia, Versão infantil;  
 NS: não significativo; p: nível de significância; WISC- III: Escala de Inteligência de Wechsler para Crianças, 3a. Edição; W-J-R: Woodcock-Johnson Revisado

a déficits no funcionamento neuropsicológico concorrente em vários domínios cognitivos e acadêmicos.

O TPN após TCEL ocorreu em uma taxa relativamente alta, aparecendo em 28% (17/60) das crianças que retornaram para a avaliação de 12 meses. Essa taxa é ligeiramente maior do que a taxa relatada por um estudo anterior, que encontrou que 7 de 31 crianças e adolescentes (23%) expressaram TPN 6-12 meses após lesões cerebrais leves e moderadas.<sup>40</sup> Um e outro resultado têm implicações de saúde pública significativas, por causa da alta incidência de TCEL.<sup>1</sup> Os TPN específicos expressos pelas

história psiquiátrica familiar e funcionamento familiar, com tamanhos de efeito pequenos a moderados, respectivamente. Esses resultados contrastam com aqueles da mesma coorte com relação a TPN nos primeiros 6 meses após a lesão, em que a associação significativa com lesão da substância branca do lobo frontal não é mais aparente.<sup>5</sup> À medida que aumenta o tempo desde a lesão, a relação dos índices de lesão cerebral e desfecho psiquiátrico pode diminuir,<sup>2,42,43</sup> e pode haver uma ligação mais estreita com fatores psicossociais que influenciam a vida diária. Esse padrão não é de forma alguma uniforme, de tal modo que

o inverso pode ser verdadeiro (p. ex., em relação à sintomatologia do transtorno desafiador opositivo)<sup>44</sup> ou mudança da lesão e correlatos psicossociais podem ocorrer com a passagem do tempo (p. ex., no caso de mudança da personalidade devido ao TCE).<sup>45,46</sup> No entanto, a associação entre adversidade psicossocial e TPN/déficit neurocomportamental é um dos achados mais consistentes em coortes internacionalmente em pesquisa de TCE pediátrico.<sup>2,4,41,47-49</sup>

O funcionamento acadêmico pré-lesão estimado foi significativamente relacionado com TPN. Não surpreendentemente, o funcionamento acadêmico pré-lesão estimado foi relacionado com nível socioeconômico ( $r = 0,377$ ,  $p = 0,004$ ). Juntos, esses achados sugerem que crianças com adversidade psicossocial pré-lesão e funcionamento acadêmico inferior pré-lesão associado estão em risco aumentado para o desenvolvimento de TPN. O fato de que revisões fidedignas<sup>18,19</sup> e um estudo recentemente publicado<sup>17</sup> encontram desfecho neurocognitivo benigno após TCEL pediátrica torna improvável que os déficits pós-lesão precoce em funcionamento acadêmico associados a TPN nesse estudo representem um declínio no funcionamento ou sejam devidos a lesão cerebral. No entanto, o estudo referenciado por último teve participantes com lesões mais leves do que as descritas nesta investigação.

Déficits neurocognitivos presentes 12 meses pós-lesão foram associados a TPN em vários domínios de funcionamento com tamanhos de efeito pequenos a grandes. O funcionamento neurocognitivo estava tão intimamente ligado ao nível socioeconômico que uma relação independente do desfecho neurocognitivo (exceto para a função de memória) ou nível socioeconômico a TPN não podia ser consistentemente demonstrado em análises de regressão. Isso sugere que os déficits neurocognitivos já estavam presentes antes do TCEL nas crianças que passaram a desenvolver TPN. Portanto, as crianças com déficits neurocognitivos ou menor reserva neurocognitiva<sup>50</sup> podem ter um risco aumentado para TPN ou outros problemas comportamentais.<sup>5</sup> No entanto, continua sendo, no mínimo, possível que a TCEL tenha causado os déficits neurocognitivos significativos.

Em contraste com o, pelo menos possível, argumento sobre a ligação sequencial entre TCEL e déficits neurocognitivos, os métodos deste estudo psiquiátrico possibilitaram documentação confiante de nova psicopatologia (ou seja, TPN, após TCEL). As crianças com TPN aos 12 meses pós-lesão tiveram funcionamento adaptativo significativamente menor do que contrapartes sem TPN. Curiosamente, essa relação permaneceu significativa mesmo quando o funcionamento adaptativo pré-lesão foi controlado. Há várias implicações neste achado. Em primeiro lugar, a construção de TPN é clinicamente significativa

e não se refere simplesmente à psicopatologia, mas também a disfunção adaptável. Em segundo lugar, a mudança comportamental, sob a forma de um transtorno psiquiátrico, ocorre claramente após TCEL e está associado a um declínio no funcionamento adaptativo. Esses achados, em justaposição com a única probabilidade possível de mudanças significativas no funcionamento neurocognitivo após TCEL, sugerem que o TPN pode ser um índice mais sensível para os efeitos da TCEL. No entanto, um grupo de controle com lesão (p. ex., com LO e sem TCE), pode esclarecer até que ponto o TPN aos 12 meses pós-lesão pode ser devido à lesão cerebral *per se*.

Os resultados deste estudo devem ser considerados dentro de suas limitações. Em primeiro lugar, a amostra de TCEL foi limitada a crianças hospitalizadas, e há uma tendência crescente de as crianças com TCEL receberem alta do setor de emergência.<sup>51</sup> Assim, nossa amostra pode ser diferente da totalidade da população de crianças que sofreram TCEL. Como resultado, a amostra também pode refletir lesão negativa ou fatores psicossociais que influenciam se a criança está internada ou não. Um exemplo de um fator de lesão negativo é o alto índice de crianças com uma RM anormal (48%), em comparação com um grupo recrutado independentemente do *status* de hospitalização (17%).<sup>10</sup> Em segundo lugar, as avaliações de confiabilidade entre avaliados para o diagnóstico da TPN não eram diretamente realizadas com base em entrevistas gravadas. No entanto, as avaliações em cada local eram rigorosamente supervisionadas pelos psiquiatras infantis ou psicólogos. Além disso, foram realizadas conferências telefônicas frequentes e a transmissão de resumos de avaliação psiquiátrica escritos foi analisada pelo primeiro autor e outros entrevistadores, que ajudaram a manter a fidelidade no diagnóstico em todos os locais. Em terceiro lugar, a perda de participantes em termos de participação de inscritos e crianças elegíveis foi de 24%, embora não houvesse diferenças de variáveis de lesão, demográficas ou psicossociais entre as crianças que retornaram e aquelas que não o fizeram, com exceção da adversidade psicossocial inferior em crianças que não retornaram. Assim, a taxa de 28% de TPN pode ser uma superestimativa. No entanto, mesmo que nenhum dos participantes perdidos tenha desenvolvido TPN, a taxa ainda seria elevada (17/79; 22%). Em quarto lugar, a análise de imagem não usou medições volumétricas ou imagem por tensor de difusão, o que poderia ter delineado mais claramente os correlatos de imagem de TPN. Em quinto lugar, embora nossas hipóteses não tenham incluído um grupo de comparação com LO, um grupo como esse poderia servir como controle para o TPN em crianças predispostas e expostas a lesões.

Os pontos fortes deste estudo também devem ser analisa-

dos. Este é o maior estudo com entrevista psiquiátrica prospectivo de uma população consecutivamente internada por TCEL pediátrico. A amplitude e a profundidade das avaliações eram extensas e incluíam avaliações de entrevistas de psicopatologia, funcionamento adaptativo e histórico psiquiátrico familiar, além de escalas de avaliação que representam lesão e outros fatores de risco psicossociais para TPN, bem como avaliações de vários domínios do funcionamento neurocognitivo. Além disso, neurorradiologistas especialistas realizaram a análise da lesão.

### CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES

As crianças que sofrem TCEL devem continuar a ser monitoradas e rastreadas para o desenvolvimento de TPN nos primeiros 12 meses após a lesão. Indivíduos com funcionamento acadêmico e neurocognitivo pré-lesão marginal, menor nível socioeconômico, maior adversidade psicossocial ou aqueles que

apresentam um declínio no desempenho escolar devem ser monitorados com especial cuidado. Atualmente, estamos conduzindo um estudo psiquiátrico prospectivo controlado de grande porte e urgentemente necessário, controlado de crianças tratadas consecutivamente com TCEL independentemente da disposição da sala de emergência para tratamento intra-hospitalar ou alta. Os controles são crianças de idade e nível socioeconômico semelhantes com LO, o que possibilita uma determinação da extensão da morbidade psiquiátrica relacionada com esse tipo muito comum de TCE.

*Este estudo foi financiado pelo National Institute of Mental Health (NIMH) Bolsa K-08 MH01800 (Dr. Max) e National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) bolsa NS-21889 (Dr. Levin).*

*Divulgação: Dr. Schachar é consultor da Eli Lilly Corporation e Purdue Pharma (Canadá). Nenhum dos outros autores tem divulgações financeiras para fazer em relação a empresas fins lucrativos.*

### Referências

1. Bazarian JJ, McClung J, Shah MN, et al: Mild traumatic brain injury in the United States, 1998–2000. *Brain Inj* 2005; 19:85–91
2. Brown G, Chadwick O, Shaffer D, et al: A prospective study of children with head injuries, III: psychiatric sequelae. *Psychol Med* 1981; 11:63–78
3. Max JE, Smith WL Jr, Sato Y, et al: Traumatic brain injury in children and adolescents: psychiatric disorders in the first three months. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:94–102
4. Max JE, Robin DA, Lindgren SD, et al: Traumatic brain injury in children and adolescents: psychiatric disorders at two years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1278–1285
5. Max JE, Schachar RJ, Landis J, et al: Psychiatric disorders in children and adolescents in the first six months after mild traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; 25:187–197
6. Fay TB, Yeates KO, Taylor HG, et al: Cognitive reserve as a moderator of postconcussive symptoms in children with complicated and uncomplicated mild traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16:94–105
7. Maillard-Wermelinger A, Yeates KO, Gerry Taylor H, et al: Mild traumatic brain injury and executive functions in schoolaged children. *Dev Neurorehabil* 2009; 12:330–341
8. McKinlay A, Dalrymple-Alford JC, Horwood LJ, et al: Long term psychosocial outcomes after mild head injury in early childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:281–288
9. Ponsford J, Willmott C, Rothwell A, et al: Cognitive and behavioral outcome following mild traumatic head injury in children. *J Head Trauma Rehabil* 1999; 14:360–372
10. Taylor HG, Dietrich A, Nuss K, et al: Post-concussive symptoms in children with mild traumatic brain injury. *Neuropsychology* 2010; 24:148–159
11. Yeates KO, Luria J, Bartkowski H, et al: Postconcussive symptoms in children with mild closed head injuries. *J Head Trauma Rehabil* 1999; 14:337–350
12. Hajek CA, Yeates KO, Gerry Taylor H, et al: Relationships among post-concussive symptoms and symptoms of PTSD in children following mild traumatic brain injury. *Brain Inj* 2010; 24:100–109
13. Polissar NL, Fay GC, Jaffe KM, et al: Mild pediatric traumatic brain injury: adjusting significance levels for multiple comparisons. *Brain Inj* 1994; 8:249–263
14. Hawley CA: Reported problems and their resolution following mild, moderate, and severe traumatic brain injury amongst children and adolescents in the U.K. *Brain Inj* 2003; 17:105–129
15. Max JE, Ibrahim F, Levin H: Neuropsychological and psychiatric outcomes of traumatic brain injury in children, in *Cognitive and Behavioral Abnormalities of Pediatric Diseases*. Edited by Nass RD, Frank Y. New York, Oxford University Press, 2010
16. Max JE, Roberts MA, Koele SL, et al: Cognitive outcome in children and adolescents following severe traumatic brain injury: influence of psychosocial, psychiatric, and injury-related variables. *J Int Neuropsychol Soc* 1999; 5:58–68
17. Babikian T, Satz P, Zaucha K, et al: The UCLA longitudinal study of neurocognitive outcomes following mild pediatric traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17:886–895
18. Carroll LJ, Cassidy JD, Peloso PM, et al: WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury: Prognosis for Mild Traumatic Brain Injury: Results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med* 2004; (43; Suppl)84–105
19. Satz P, Zaucha K, McCleary C, et al: Mild head injury in children and adolescents: a review of studies (1970–1995). *Psychol Bull* 1997; 122:107–131

20. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974; 2:81–84
21. Levin HS, Hanten G, Roberson G, et al: Prediction of cognitive sequelae based on abnormal computed tomography findings in children following mild traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 1:461–470
22. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980–988
23. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994
24. Max JE, Castillo CS, Lindgren SD, et al: The Neuropsychiatric Rating Schedule: reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:297–304
25. Boyle MH, Offord DR, Racine Y, et al: Identifying thresholds for classifying childhood psychiatric disorder: issues and prospects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1440–1448
26. Leckman JF, Sholomskas D, Thompson WD, et al: Best estimate of lifetime psychiatric diagnosis: a methodological study. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:879–883
27. Association for the Advancement of Automotive Medicine: *Abbreviated Injury Scale*, 1990 Revision. Des Plaines, IL, Association for the Advancement of Automotive Medicine, 1990
28. Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, et al: The family history method using diagnostic criteria: reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34:1229–1235
29. Miller IW, Epstein NB, Bishop DS, et al: The McMaster Family Assessment Device: reliability and validity. *J Marital Fam Ther* 1985; 11:345–356
30. Hollingshead A: *Four-Factor Index of Social Status*. New Haven, CT, Yale University, Dept. of Sociology, 1975
31. Sparrow S, Balla D, Cicchetti D: *The Vineland Adaptive Behavior Scales*. Circle Pines, MN, American Guidance Services, 1984.
32. Woodcock R, Mather N: *Woodcock-Johnson Tests of Cognitive Ability*. 3rd Edition Manual. Allen, TX, DLM Teaching Resources, 1989
33. Yeates KO, Taylor HG: Predicting premorbid neuropsychological functioning following pediatric traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19:825–837
34. Wechsler D: *Wechsler Intelligence Scale for Children*, 3rd Edition. New York, The Psychological Corporation, 1991
35. Denckla MB, Rudel R: Rapid “automatized” naming of pictured objects, colors, letters, and numbers by normal children. *Cortex* 1974; 10:186–202
36. Delis D, Kramer J, Kaplan E, et al: *CVLT–C: California Verbal Learning Test—Children’s Version*. San Antonio, TX, The Psychological Corporation, 1994
37. Levin HS, Hanten G, Chang CC, et al: Working memory after traumatic brain injury in children. *Ann Neurol* 2002; 52:82–88
38. Semel E, Wiig EH, Secord WA: *Clinical Evaluation of Language Fundamentals*, 3rd Edition (CELF–3). San Antonio, TX, The Psychological Corporation, 1995
39. Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Mahwah, NJ, Lawrence Erlbaum, 1988
40. Max JE, Robin DA, Lindgren SD, et al: Traumatic brain injury in children and adolescents: psychiatric disorders at one year. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10:290–297
41. Gerring JP, Brady KD, Chen A, et al: Premorbid prevalence of ADHD and development of secondary ADHD after closed head injury. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:647–654
42. Max JE, Schachar RJ, Levin HS, et al: Predictors of secondary attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents 6 to 24 months after traumatic brain injury. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:1041–1049
43. Max JE, Schachar RJ, Levin HS, et al: Predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder within 6 months after pediatric traumatic brain injury. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:1032–1040
44. Max JE, Castillo CS, Bokura H, et al: Oppositional defiant disorder symptomatology after traumatic brain injury: a prospective study. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186:325–332
45. Max JE, Levin HS, Landis J, et al: Predictors of personality change due to traumatic brain injury in children and adolescents in the first six months after injury. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44:434–442
46. Max JE, Levin HS, Schachar RJ, et al: Predictors of personality change due to traumatic brain injury in children and adolescents six to twenty-four months after injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18:21–32
47. Anderson VA, Catroppa C, Haritou F, et al: Predictors of acute child and family outcome following traumatic brain injury in children. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34:138–148
48. Rivara JB, Jaffe KM, Fay GC, et al: Family functioning and injury severity as predictors of child functioning one year following traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:1047–1055
49. Taylor HG, Yeates KO, Wade SL, et al: A prospective study of short and long-term outcomes after traumatic brain injury in children: behavior and achievement. *Neuropsychology* 2002; 16:15–27
50. Kesler SR, Adams HF, Blasey CM, et al: Premorbid intellectual functioning, education, and brain size in traumatic brain injury: an investigation of the cognitive reserve hypothesis. *Appl Neuropsychol* 2003; 10:153–162
51. Thurman D, Guerrero J: Trends in hospitalization associated with traumatic brain injury. *JAMA* 1999; 282:954–957

# A correlação entre comprometimento da atenção e reatividade emocional em pacientes adolescentes deprimidos

Yuval Bloch, M.D.  
Shai Aviram, B.A.  
Nurit Faibel, M.A.  
Jose Govezensky, M.D.  
Yoram Braw, Ph.D.  
Liron Rabany, Ph.D.

Garry Walter, M.B.B.S., B.Med.Sc., Ph.D., FRANZCP

*Um grupo de 20 adolescentes deprimidos sem tratamento medicamentoso anterior e 20 controles pareados foram submetidos a avaliações e análises da reatividade emocional. A reatividade emocional correlacionou-se apenas com a atenção e apenas em pacientes deprimidos. O construto cognitivo-emocional pode aumentar a compreensão da depressão adolescente e ajudar no diagnóstico.*

(The Journal of Clinical Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2013; 25:233-236)

A depressão maior em adolescentes é comum, frequentemente grave e potencial risco de vida.<sup>1</sup> Mais pesquisas sobre os prejuízos cognitivos em pessoas que têm esse problema podem levar à melhor compreensão tanto dos desafios enfrentados pelos pacientes como do curso da doença, assim como ajudar no diagnóstico.<sup>1-5</sup> Estudos têm demonstrado consistentemente lentidão cognitiva, atenção prejudicada e maior impulsividade nos adolescentes deprimidos.<sup>2-5</sup> Dificuldades com memória de trabalho, memória espacial, planejamento e flexibilidade cognitiva também foram encontradas, mas são controversas.<sup>3,4</sup>

O termo “reação emocional” denota as características de resposta emocional e inclui a extensão da resposta emocional, intensidade de vários componentes da resposta e limiar de estímulos necessários para gerar uma resposta.<sup>6-8</sup>

A reatividade emocional está atraindo cada vez mais interesse como um marcador na depressão, com dados recentes sugerindo que ela pode ter importância prognóstica.<sup>7</sup> Os três principais pontos de vista sobre a reatividade emocional na depressão são: 1) potencialização negativa (na depressão, os estímulos que têm uma valência negativa produzem uma reação emocional extenuada); 2) atenuação positiva (estímulos que têm uma valência positiva são menos apreciados); e 3)

“insensibilidade ao contexto da emoção” (ICE; o efeito de todos os estímulos é reduzido).<sup>6</sup>

Muitos dos estudos que avaliaram a reatividade emocional usaram medidas de função executiva durante uma tarefa emocional. Tarefas de viés atencional, como o paradigma do “Stroop emocional” e “Vai/Não vai”, foram usadas. O viés é indicado por facilitação de tempo de reação por valência emocional.<sup>8</sup>

Até onde sabemos, nenhum estudo anterior avaliou a relação entre a reatividade emocional e outras funções cognitivas em adolescentes deprimidos. A atenção é fundamental para a reatividade. Nossa hipótese é de que a dificuldade de atenção é o único déficit cognitivo que se correlaciona com o padrão deprimido da reatividade emocional.

---

Recebido em 14 agosto 2012; revisado de 1º de janeiro a 2 de fevereiro de 2013; aceito em 4 de fevereiro de 2013. De Child and Adolescent Outpatient Clinic Shalvata Mental Health Center, Hod-Hasharon, Israel (YB, NF); Centro de Pesquisa de Emoção-Cognição, Shalvata Mental Health Center, Hod-Hasharon, Israel (YB, SA, JG, YB, LR); Sackler Faculty of Medicine, Universidade de Tel Aviv, Tel Aviv, Israel (YB), e Disciplina de Psiquiatria da Universidade de Sydney e Northern Sydney Central Coast Local Health District, Sydney, Austrália (GW). Correspondência: Yuval Bloch, MD; e-mail: yuvalbloch10@gmail.com; yuvalbl@clalit.org.il

Copyright © 2013 American Psychiatric Association

## MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Junta de Revisão Institucional local. Todos os indivíduos e os pais forneceram consentimento informado escrito para participar.

### Indivíduos

Vinte pacientes adolescentes sem tratamento anterior com antidepressivos, com depressão maior, que estavam agendados para começar um esquema de fluoxetina por meio de seu psiquiatra, foram incluídos. Os pacientes foram reavaliados por um psiquiatra sênior de crianças e adolescentes, que confirmou o diagnóstico.

A avaliação também incluiu a Escala de Classificação de Depressão Infantil-Revisada (CDRS-R)<sup>9</sup> e o Inventário de Depressão de Beck (BDI) para jovens  $\geq 13$  anos.<sup>10</sup> A suicidalidade foi constatada com o Questionário de Ideação Suicida (SIQ).<sup>11</sup> Os critérios de exclusão foram psicose, transtorno bipolar, abuso de substâncias atual, retardo mental e transtorno neurológico maior. Os pacientes foram recrutados de Shalvata Mental Health Center (17 do ambulatório e 3 da ala de adolescentes).

O grupo controle foi composto por 22 adolescentes saudáveis pareados por idade e sexo. O Breve Inventário de Sintomas (BSI)<sup>12</sup> foi utilizado para verificar a ausência de transtornos mentais. Dois adolescentes foram excluídos por causa de seus resultados no BSI.

### Avaliação Cognitiva

Todos os participantes (deprimidos e controles) foram submetidos à avaliação cognitiva, usando a Bateria Automatizada de Testes Neuropsicológicos de Cambridge (CANTAB). Esta é uma bateria extensamente validada, sensível a mudanças cognitivas causadas por uma ampla gama de distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC) e efeitos medicamentosos.<sup>13,14</sup> Os seguintes testes componentes avaliaram os domínios cognitivos descritos nos estudos anteriores de depressão maior:

**Tarefas Motoras (MOT):** velocidade psicomotora. Uma série de cruzamentos é mostrada em diferentes locais na tela.

**Processamento Visual Rápido (PVR):** atenção sustentada. Pedese ao indivíduo que detecte três seqüências-alvo de três dígitos cada, entre dígitos que aparecem em série. A tarefa é, em essência, um Teste de Desempenho Contínuo, uma medida frequentemente usada de atenção altamente sensível à lesão ou disfunção cerebral.

**Busca Visual Combine com a Amostra (CCA):** atenção visuoespacial. Essa é uma tarefa de busca visual simultânea com latência de resposta dissociada do tempo de movimento.

**Aprendizagem de Associados Pareados (AAP):** memória visual e aprendizagem. Pedese aos indivíduos que localizem a colocação de desenhos anteriormente apresentados.

**Stockings of Cambridge (SOC):** planejamento cognitivo. O indivíduo tenta resolver um problema movendo bolas coloridas com menos movimentos quanto possível.

**Memória de Trabalho Espacial (MTE):** tarefa de busca que avalia tanto os aspectos mnemônicos como estratégicos da memória de trabalho.

**Intervalo de Espaço (IE):** teste de memória espacial de curto prazo que examina a capacidade de se lembrar da localização de estímulos sequencialmente apresentados.

**Mudança Intradimensional-Extradimensional (ID-ED):** deslocamento cognitivo. Essa é uma tarefa de discriminação visual que exige aprendizado do contexto, aprendizagem reversa e mudança extradimensional do contexto.

### Avaliação de Reatividade Emocional

O Sistema Internacional de Imagens Afetivas (International Affective Picture System - IAPS) foi usado para avaliar a reatividade emocional. O IAPS usa uma série de estímulos emocionais, normativos e pictóricos internacionalmente acessíveis. Com base em estudos anteriores em pacientes deprimidos,<sup>15</sup> foram utilizadas 40 fotos que tinham valência positiva ou negativa. Cada imagem foi apresentada por 6 segundos; o paciente, em seguida, teve 15 segundos para avaliar a imagem em uma escala de 1 (Muito Triste) a 10 (Extremamente feliz).

### Análise de dados

Testes *t* de amostra independente (bicaudal) foram utilizados para analisar as diferenças entre os grupos nas variáveis estudadas (desempenho cognitivo e reatividade emocional). As relações entre as medidas cognitivas e a reatividade emocional foram analisadas com correlações de Pearson. SPSS versão 17 foi utilizado para análises estatísticas.

## RESULTADOS

### Características da amostra

As informações sobre idade e sexo dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. Para 14 pacientes, este foi o primeiro episódio depressivo e, para 6, o segundo episódio. A duração do episódio atual foi de 1-24 meses (média: 9,02; desvio-padrão [DP]: 7,75). A comorbidade incluiu transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH; 4 pacientes, dos quais 2 estavam continuamente sob tratamento com metilfenidato, distúrbios de aprendizagem,<sup>2</sup> transtorno de identidade de gênero

e uma história de uso abusivo de substâncias.<sup>4</sup> A maioria dos pacientes (17) era de alunos no sistema de ensino geral. Dois estavam em educação especial e um tinha abandonado a escola.

### Funcionamento cognitivo

O grupo de pacientes com depressão apresentou déficits em algumas, mas não em todas, as áreas de funcionamento cognitivo quando comparados com controles saudáveis pareados (Tabela 1). O grupo deprimido apresentou desempenho pior nas seguintes tarefas: velocidade psicomotora (MOT,  $p = 0,02$ ); atenção (PVR-A,  $p = 0,008$ ); atenção sustentada (latência média de PVR,  $p = 0,01$ ); e atenção visuoespacial (latência correta média de MTE,  $p = 0,06$ , mas não em % MTE correta [NS]); memória visual (total de erros ajustados de IE,  $p = 0,04$ ; estágio de IE concluído no primeiro ensaio,  $p = 0,03$ ); planejamento cognitivo (problema resolvido de SOC em movimentos mínimos,  $p = 0,003$ ; tempo de pensamento subsequente de SOC em 5 movimentos,  $p = 0,017$ ; tempo de pensamento inicial em 5 movimentos de SOC,  $p = 0,02$ ); e em memória de trabalho espacial (MTE entre erros,  $p = 0,006$ ), mas não em outros aspectos da memória de trabalho (Extensão do período SSP [NS]). Não foi encontrada nenhuma diferença em flexibilidade cognitiva (estágios ID-ED concluídos [NS]; erros totais ajustados de ID-ED [NS]).

### Reatividade Emocional

Houve diferenças significativas na reatividade emocional entre os dois grupos: comparados com controles saudáveis, o grupo deprimido relatou sobre os estímulos positivos como menos positivos ( $p = 0,004$ ) e mostrou uma tendência para perceber estímulos negativos como mais negativos ( $p = 0,07$ ).

### Correlação de Reatividade Cognitivo-Emocional

No grupo deprimido, reatividade emocional foi correlacionada com uma medida de atenção, como indicado pela correlação positiva tanto entre valência positiva como negativa e latência média de PVR ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ , respectivamente). No grupo controle, nenhuma correlação foi encontrada. Nenhuma outra medida cognitiva correlacionou-se com a reatividade emocional.

## DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a examinar sistematicamente as correlações entre a reatividade emocional e o funcionamento

cognitivo em adolescentes deprimidos.

Compatível com a literatura atual,<sup>3,5</sup> nossos achados incluíram problemas no planejamento, aprendizagem, velocidade e atenção, mas não mudança de contexto, no grupo deprimido. Mais importante, no entanto, foi encontrar uma dicotomia entre os grupos deprimidos e controle na correlação entre a reatividade emocional e as funções cognitivas: no grupo deprimido, a reatividade emocional foi correlacionada apenas com uma medida de atenção tanto para estímulos de valência positiva como negativa, ao passo que, no grupo controle, nenhuma correlação foi encontrada. Esse resultado não pode ser explicado por uma falta de atenção geral, já que o grupo deprimido avaliou as imagens com a valência negativa como mais negativas do que o grupo controle. Em estudos anteriores de adolescentes deprimidos, sugeriu-se que a atenção era um marcador de estado para depressão.<sup>5</sup> Da mesma forma, a capacidade de resposta emocional muda durante o curso da doença e também é possivelmente dependente do estado. O constructo de emoções é distinto do humor, apresentando um componente dinamicamente responsivo, de mudança rápida a estímulos externos significativos. Talvez por isso, no presente estudo, a atenção era a única medida cognitiva que correlacionava-se com a reatividade emocional. É necessária atenção para a percepção dos estímulos em si. A correlação entre essas duas medidas sustenta a hipótese de que eles são marcadores para o estado de depressão.<sup>6</sup>

Se os nossos achados forem replicados com uma amostra maior, a medida combinada pode servir para melhorar o conhecimento sobre um mau funcionamento específico na depressão. O emparelhamento de tarefas de atenção e reatividade emocional também pode revelar-se uma melhor ajuda para o diagnóstico da doença do que ferramentas separadas previamente sugeridas, tais como: dificuldades de atenção ou problemas com a reatividade emocional. O estudo longitudinal do mesmo grupo de pacientes adolescentes deprimidos, enquanto deprimidos e em recuperação, vai ajudar a esclarecer a questão estado-*versus*-traço.

As limitações do estudo incluem o tamanho pequeno da amostra, o fato de que o diagnóstico foi baseado em duas avaliações clínicas sem uma entrevista estruturada, e a heterogeneidade do grupo deprimido.

Em conclusão, o principal achado do estudo está na especificidade de emparelhamento de atenção e na reatividade emocional em adolescentes deprimidos. Isso tem implicações potenciais tanto para elucidar as deficiências que os adolescentes deprimidos sofrem como para melhorar o diagnóstico.

TABELA 1. Características demográficas, funções cognitivas e reatividade emocional dos adolescentes deprimidos versus controle

	Pacientes deprimidos, média (DP), N	Controles saudáveis, média (DP), N	Teste estatísti- co (df)	P	Tamanho do efeito (r)
Idade, anos	15,42 (1,35), 20	15,75 (1,83), 20	$t_{(38)} = -0,64$	NS	N/A
Sexo	5M/15F	6M/14F	$\chi^2_{(1)} = 0,12$	NS	N/A
CDRS	64,1 10,3				
BDI	30,8 6,3				
SIQ	120,3 47,3				
BSI	0,4 0,2				
<b>Velocidade psicomotora</b>					
Latência de resposta MOT	805,48 (208,64), 20	671,26 (140,05), 20	$t_{(38)} = 2,39$	0,02*	0,36
<b>Atenção prolongada</b>					
PVR-A	0,87 (0,05), 18	0,92 (0,04), 20	$t_{(36)} = 2,79$	0,008**	0,42
Latência média PVR	505,71 (108,67), 18	431,67 (0,44), 20	$t_{(36)} = 2,51$	0,01*	0,39
<b>Atenção visuoespacial</b>					
Latência correta média de CCA	1.891,08 (719,26), 20	1.542,06 (358,99), 20	$t_{(28)} = 1,94$	0,06	0,34
% corrigida CCA	96,04 (4,72), 20	95,73 (4,61), 20	$t_{(38)} = 0,21$	NS	0,03
<b>Memória visual e aprendizagem</b>					
Estágios AAP concluídas no primeiro ensaio	5,78 (0,97), 14	6,55 (1,00), 20	$t_{(32)} = 2,21$	0,03*	0,36
Erros totais AAP ajustados	18,78 (24,52), 14	3,60 (3,39), 20	$t_{(14)} = 2,3$	0,04*	0,52
<b>Planejamento cognitivo</b>					
Tempo de pensamento inicial no SOC	6.974,88 (4.919,12), 20	12.297,63 (8.565,71), 20	$t_{(38)} = 2,41$	0,02*	0,36
Tempo de pensamento subsequente no SOC	1.164,83 (963,58), 20	534,51 (584,35), 20	$t_{(38)} = 2,50$	0,02*	0,38
Número de problemas resolvidos em movimento mínimo no SOC	7,8 (2,46), 20	9,95 (1,70), 20	$t_{(34)} = 3,21$	0,003**	0,48
<b>Memória de trabalho</b>					
MTE entre erros	29,9 (21,64), 20	12,70 (14,39), 20	$t_{(33)} = 2,95$	0,006**	0,46
Extensão do período SSP	6,5 (1,35), 20	7,15 (1,27), 20	$t_{(38)} = 1,56$	0,12	0,25
<b>Mudança cognitiva</b>					
Número de erros totais (ajustado) ID-ED	29 (22,87), 12	29,1 (24,69), 20	$t_{(30)} = 0,01$	NS	0,00
Número de estágios concluídos ID-ED	8,33 (0,98), 12	8,35 (0,93), 20	$t_{(30)} = 0,21$	NS	0,04
<b>Reatividade emocional</b>					
Valência positiva	5,95 (0,81), 20	6,76 (0,85), 20	$t_{(38)} = 3,09$	0,004**	0,45
Valência negativa	6,53 (0,94), 20	6,10 (0,42), 20	$t_{(26)} = 1,86$	0,07	0,34
Valência geral	,25 (0,72), 20	66,43 (0,52), 20	$t_{(38)} = 0,95$	NS	0,15

CDRS: Infantil Depression Rating Scale; BDI: Inventário Beck de Depressão; SIQ: Questionário de Ideação Suicida; BSI: Breve Inventário de Sintomas; MOT: tarefa motora; PVR: Processamento Visual Rápido; CCA: Busca Visual Combine com a Amostra; AAP: Aprendizagem de Associados Pareados; SOC: Teste de Planejamento Cognitivo Stockings of Cambridge; MTE: Memória de Trabalho Espacial; IE: Intervalo Espacial; ID-ED: Mudança Intradimensional-Extradimensional.

\* Significativo no nível de 0,05 (bicaudal).  
\*\* Significativo no nível de 0,01 (bicaudal)

## Referências

- Pettit JW, Lewinsohn PM, Roberts RE, et al: The long-term course of depression: development of an empirical index and identification of early adult outcomes. *Psychol Med* 2009; 39:403–412
- Klimkeit EI, Tonge B, Bradshaw JL, et al: Neuropsychological deficits in adolescent unipolar depression. *Arch Clin Neuropsychol* 2011; 26:662–676; PubMed PMID: 21690097
- Brooks BL, Iverson GL, Sherman EM, et al: Identifying cognitive problems in children and adolescents with depression using computerized neuropsychological testing. *Appl Neuropsychol* 2010; 17:37–43
- Cataldo MG, Nobile M, Lorusso ML, et al: Impulsivity in depressed children and adolescents: a comparison between behavioral and neuropsychological data. *Psychiatry Res* 2005; 136:123–133
- Maalouf FT, Brent D, Clark L, et al: Neurocognitive impairment

- in adolescent major depressive disorder: state vs. trait illness markers. *J Affect Disord* 2011; 133:625–632
6. Bylsma LM, Morris BH, Rottenberg J: A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clin Psychol Rev* 2008; 28:676–691
  7. Peeters F, Berkhof J, Rottenberg J, et al: Ambulatory emotional reactivity to negative daily life events predicts remission from major depressive disorder. *Behav Res Ther* 2010; 48:754–760
  8. Elliott R, Zahn R, Deakin JF, et al: Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36:153–182; PubMed PMID: 20571485. Pubmed Central PMCID: 3055516
  9. Poznanski EO, Cook SC, Carroll BJ, et al: Use of the Children's Depression Rating Scale in an inpatient psychiatric population. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:200–203
  10. Ambrosini PJ, Metz C, Bianchi MD, et al: Concurrent validity and psychometric properties of the Beck Depression Inventory in outpatient adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30:51–57
  11. Mazza JJ, Reynolds WM: A longitudinal investigation of depression, hopelessness, social support, and major and minor life events and their relation to suicidal ideation in adolescents. *Suicide Life Threat Behav* 1998; 28:358–374
  12. Derogatis LR, Melisaratos N: The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol Med* 1983; 13:595–605
  13. De Luca CR, Wood SJ, Anderson V, et al: Normative data from the CANTAB, I: development of executive function over the lifespan. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25:242–254
  14. Luciana M: Practitioner review: computerized assessment of neuropsychological function in children: clinical and research applications of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB). *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44:649–663
  15. Pause BM, Raack N, Sojka B, et al: Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology* 2003; 40:209–225

# Relações entre esclerose múltipla e depressão

Nancy Byatt, D.O., M.B.A.  
Anthony J. Rothschild, M.D.  
Peter Riskind, M.D., Ph.D.  
Carolina Ionete, M.D., Ph.D.  
Anne T. Hunt, Sc.D.

*Os achados dos autores sugerem que o transtorno depressivo maior (TDM) pode ocorrer como um pródromo e pode retardar o diagnóstico de esclerose múltipla (EM). A prevalência do TDM ao longo da vida foi de 59%; 14% dos indivíduos relataram TDM como pródromo para EM e 10% relataram consequente atraso no diagnóstico de EM. (The Journal of Neuropsychiatry and Neurosciences 2011; 23:198-200)*

O transtorno depressivo maior (TDM) pode ocorrer antes do desenvolvimento de sintomas neurológicos na esclerose múltipla (EM).<sup>1-4</sup> Os estudos relataram altas taxas de depressão na EM e as taxas de TDM são duas vezes mais prevalentes em pacientes com esclerose múltipla quando comparadas com outras doenças crônicas, incluindo outros transtornos neurológicos.<sup>5,6</sup> TDM e EM comórbidos foram associados a uma diminuição da qualidade de vida e ao aumento do risco de ideação suicida.<sup>7</sup> A comorbidade psiquiátrica e clínica também tem sido associada a atrasos no diagnóstico de EM e maior incapacidade no momento do diagnóstico.<sup>8</sup> Os dados de neuroimagem revelam uma associação entre humor deprimido e anormalidades cerebrais estruturais e funcionais, sugerindo que a depressão na EM pode surgir diretamente a partir do processo de desmielinização e ter uma etiologia diferente daquela presente em pacientes sem EM.<sup>9,10</sup> Apesar da importância clínica,<sup>7</sup> estudos anteriores não examinaram se o TDM ocorre antes dos sintomas neurológicos na EM.

O objetivo deste estudo é analisar se os indivíduos com EM relatam sintomas de depressão que ocorrem antes da evolução neurológica da EM. Examinamos a prevalência e gravidade da depressão em indivíduos diagnosticados com EM antes e depois de seu início e se a gravidade da depressão está associada a mais lesões na RM. Abordamos as seguintes perguntas: 1) Qual é a prevalência de TDM na EM? 2) O TDM ocorre antes do aparecimento de sintomas neurológicos na esclerose múltipla? 3) Existe uma correlação entre gravidade da depressão e lesões cerebrais na ressonância magnética (RM)?

## MÉTODO

### Aprovações do protocolo padrão, registros e consentimento dos pacientes

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Revisão Institucional do University of Massachusetts Medical Center, um comitê de padrões éticos sobre experimentação humana. O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes que participaram do estudo após os procedimentos terem sido explicados. O critério de inclusão era um diagnóstico clinicamente definido de EM. Os indivíduos com abuso de substância ativa, definida como 1 mês antes da inscrição, ou aqueles com transtorno psicótico foram excluídos.

### Coleta de dados

Trinta indivíduos com idades entre 19 e 65 anos com EM clinicamente definida, com ou sem um histórico psiquiátrico de depressão, foram inscritos e atenderam ao consentimento informado escrito para participar do estudo. As características

---

Recebido em 5 de abril de 2010; revisado em 22 de julho de 2010; aceito em 03 de agosto de 2010. Do Departamento de Medicina Psicossomática/Saúde Mental de Emergência, UMass Memorial Health Care, Center for Psychopharmacologic Research and Treatment, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA. Enviar correspondência para Dra. Nancy Byatt, Professora Assistente de Psiquiatria, University of Massachusetts Medical School, UMass Memorial Health Care, 55 Lake Avenue North, Worcester, MA 01655; nancy.byatt@umassmemorial.org (e-mail).

Copyright © 2011 American Psychiatric Association

## Relações entre esclerose múltipla e depressão

demográficas e da doença foram observadas (Tabela 1) e os indivíduos foram avaliados com a seguinte bateria psiquiátrica: 1) A fim de estabelecer um diagnóstico de TDM, os indivíduos foram entrevistados com a Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV-TR (SCID); 2) Em indivíduos com uma história atual ou pré-mórbida (antes do início da EM) de doença mental, os detalhes sobre a linha do tempo foram obtidos, incluindo o número de meses antes do início dos sintomas físicos da EM em que ocorreram os sintomas de depressão e se o indivíduo teve um atraso no diagnóstico de EM; 3) Um índice subjetivo de depressão foi obtido com o Inventário de Depressão de Beck (IDB); fadiga, com a Escala de Gravidade de Fadiga (EGF); qualidade de vida (Miniformulário de Pesquisa de Saúde [SF-36]); e impactos físico e psicológico da EM (Escala de Impacto de Esclerose Múltipla [MSIS-29]); 4) Detalhes das histórias clínica e psiquiátrica, história familiar de doença mental, data de início de episódio depressivo atual, número de episódios depressivos anteriores e tratamentos atuais e passados foram obtidos dos indivíduos. Aproximadamente dois a três indivíduos foram inscritos a cada mês a partir de julho de 2006 até junho de 2007.

### Seleção de pacientes

Trinta indivíduos foram recrutados, sendo que todos foram diagnosticados com EM definida antes da entrada por resultados de ressonância magnética e/ou laboratoriais e/ou exame clínico. Destes indivíduos, um paciente foi retirado devido a abuso de substância ativa e seis pacientes não foram incluídos nos dados de imagem porque os exames de ressonância magnética não estavam disponíveis. Ressonâncias magnéticas foram revisadas independentemente por dois peritos de EM experientes em interpretação de ressonância magnética. O volume de lesão T2WI, o número de lesões T1WI hipointensas, o número de lesões com contraste de Gd+ e atrofia cerebral foram categorizados por dois especialistas em EM como Nenhuma, Leve, Moderada ou Grave para cada resultado. Cada categoria da escala de atrofia (Nenhuma, Leve, Moderada ou Grave) foi convertida em um valor numérico para análises estatísticas. TDM ocorrida antes da EM neurológica foi definida como um episódio depressivo maior (EDM) quando acontecido de 6 meses a 1 ano antes do início de sintomas neurológicos de EM.

### Análise estatística

A análise dos dados foi realizada com o SAS versão 9.1 (SAS Institute, Cary, NC). Devido ao tamanho limitado da amostra, a análise concentrou-se em estatísticas descritivas

e métodos não paramétricos. Embora dados demográficos tenham sido coletados, o tamanho da amostra não foi suficiente para análises de subgrupo.

**TABELA 1.** Diagnóstico de Doença Psiquiátrica em Pacientes com Esclerose Múltipla (N = 29)

Diagnóstico Eixo I	Frequência	Prevalência, %
Transtorno Depressivo Maior, episódio atual	11	38
Transtorno Depressivo Maior, em remissão parcial	4	14
Transtorno Depressivo Maior, em remissão completa	2	7
Transtorno distímico	2	7
Transtorno de ansiedade, não especificado de outra maneira	4	14
Transtorno de ansiedade generalizada	2	7
Fobia específica	3	10
Abuso de álcool, em remissão completa	6	21
Dependência de álcool, em remissão completa	4	14
Transtorno de pânico	2	7
Uso abusivo de <i>cannabis</i> , em remissão completa	6	21
Transtorno alimentar	3	10
Transtorno do estresse pós-traumático	3	10
Dependência de alucinógeno, em completa remissão	1	3
Fobia social	1	3
Uso abusivo de cocaína, em completa remissão	1	3

Não se constatou transtorno somatoforme, transtorno de dor, transtorno obsessivo-compulsivo ou hipocondria em nenhum indivíduo.

## RESULTADOS

Os indivíduos inscritos tinham uma idade média de 43 anos; 21 dos 26 indivíduos inscritos eram mulheres e 8 eram homens. A idade média do diagnóstico da EM foi de 38 anos. Foi realizado o teste exato de Fisher e nenhuma relação estatisticamente significativa foi encontrada entre a prevalência de depressão e a história familiar de doença psiquiátrica.

Os indivíduos tinham uma história de EM por uma média de 5 (DP: 5,22) anos. Quatro deles relataram um Episódio Depressivo Maior (EDM) ocorrido como pródromo de EM, com um aparecimento médio de 0,5 (DP: 0,35) ano antes do início dos sintomas neurológicos. Três indivíduos em que ocorreu EDM como um pródromo relataram uma média de 1,2 ano (DP: 0,29) de atraso no diagnóstico de EM como resultado dos sintomas físicos terem sido atribuídos à depressão.

À medida que a gravidade da depressão aumentou, como determinado pelos escores IDB, a atrofia na ressonância magnética aumentou (coeficiente de correlação de Spearman

( $\rho$ )=0.52,  $p$ =0.01). O número de lesões com contraste de gadolínio e focos T1WI hipointensos (“buracos negros”) não revelou uma correlação significativa com a gravidade dos sintomas da depressão.

A gravidade da depressão (IDB) correlacionou-se de maneira significativa com o impacto psicológico da EM (MSIS-29; coeficiente de correlação de Spearman:  $\rho$ =0.63,  $p$ =0.012). A gravidade da depressão (IDB) não foi significativamente correlacionada com o impacto físico da EM (MSIS-29; coeficiente de correlação de Spearman:  $\rho$ =0.75,  $p$ =0.0013). A gravidade da depressão (IDB) não se correlacionou significativamente com o funcionamento físico (SF-36; coeficiente de correlação de Spearman:  $\rho$ =0.41,  $p$ = 0,13), mas aproximou-se de significância. A significância de borderline foi encontrada nas correlações de gravidade da depressão (IDB) com energia e fadiga (SF-36; Spearman  $\rho$  =0.43,  $p$ =0.11), e da gravidade da depressão (IDB) com a gravidade da fadiga (FSS; Spearman  $\rho$ =0.45,  $p$ =0.10). Outras medidas do SF-36 e FSS não foram significativamente correlacionadas com a gravidade da depressão (IDB).

Nenhuma relação estatisticamente significativa foi encontrada (por teste exato de Fisher) entre a prevalência de depressão e história familiar de doença psiquiátrica. A presença de depressão maior e EM não foi relacionada com história familiar de doença psiquiátrica.

## DISCUSSÃO

Estes achados são compatíveis com outros estudos que relatam altas taxas de TDM na EM. Neste estudo, verificamos que 15% dos indivíduos relataram TDM ocorrido antes do aparecimento dos sintomas neurológicos da EM. Além disso, verificou-se que 75% dos indivíduos relataram um atraso no diagnóstico da EM secundário ao TDM. O TDM pode ocorrer não só antes de sintomas neurológicos da EM, mas também pode atrasar o diagnóstico da mesma. Esse atraso é clinicamente significativo porque pode resultar em tratamento tardio, aumento ônus da doença e deficiência e menor qualidade de vida. É importante ressaltar que as taxas de outros diagnósticos psiquiátricos foram semelhantes às da população em geral, apoiando uma relação específica entre a

depressão e EM. Nosso estudo também replica a associação entre depressão e atrofia cerebral em pacientes com esclerose múltipla observados por autores anteriores.<sup>10</sup>

O estudo tem várias limitações além do tamanho limitado da amostra. A alta prevalência de depressão nos indivíduos pode ser provavelmente secundária ao aumento da participação no estudo de pacientes com história de depressão. Vários indivíduos foram excluídos por causa da indisponibilidade das informações da RM no momento da coleta de dados, o que pode confundir os dados. A vasta gama de durações da doença no momento da neuroimagem pode ter confundido os achados, uma vez que a duração da doença pode ser uma influência importante sobre variáveis como atrofia e carga da lesão.

Frequentemente, a EM apresenta um dilema de diagnóstico e tratamento quando os sintomas psiquiátricos precedem o início de sintomas neurológicos ou quando comorbidade psiquiátrica e sintomas neurológicos estão presentes. Os pacientes que apresentavam sintomas neurológicos inexplicados no contexto da depressão devem ser ainda mais investigados para se detectar EM em uma fase anterior. O atendimento ideal requer maior consciência da comorbidade psiquiátrica, a fim de se manter a objetividade e o conhecimento durante o tratamento. Estudos futuros são necessários para caracterizar melhor as apresentações neuropsiquiátricas da EM e desenvolver critérios para a seleção de pacientes nos quais o trabalho com imagem e laboratorial são indicados.

*Este estudo não é patrocinado pela indústria. Dra. Nancy Byatt relata não haver interesses. Dr. Anthony Rothschild tem recebido subsídios ou financiamentos de NIMH, Cyberonics, Takeda e Wyeth, e foi consultor da Pfizer, GlaxoSmith-Kline, Forest Laboratories e Eli Lilly. Ele tem recebido royalties da Escala de Rothschild para Taquifilaxia Antidepressiva (RSAT),<sup>TM</sup> e American Psychiatric Press, Inc. do Manual Clínico de Diagnóstico e Tratamento de Depressão Psicótica, Guia Baseado em Evidências para Medicamentos Antipsicóticos. Dr. Peter Riskind tem recebido honorários e/ou tem sido consultor da Biogen Idec e Teva Neurosciences. Dra. Carolina Ionete tem sido consultora da Biogen Idec, TEVA, Serono e Bayer. Dra. Anne Hunt relata não haver interesses.*

### Referências

1. Asghar-Ali AA, Taber KH, Hurley RA, et al: Pure neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 2004; 161:226–231
2. Clarke T, Wadhwa U, Leroi I: Psychotic depression: an atypical initial presentation of multiple sclerosis. *Psychosomatics* 1998; 39:72–75
3. Goodstein RK, Ferrel RB: Multiple sclerosis presenting as a depressive illness. *Dis Nerv Syst* 1977; 88:127–131
4. Salloway S, Price LH, Charney DS, et al: Multiple sclerosis presenting as major depression: a diagnosis suggested by MRI but not CT scan. *J Clin Psychiatry* 1988; 49:364–366
5. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J: Depression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46:628–632
6. Siegert RJ, Abernethy DA: Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:469–475
7. Feinstein A: An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 59:674–678
8. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, et al: The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Multiple Sclerosis* 2009; 15:385–392
9. Bakshi R, Czarnecki D, Zubair S, et al: Brain MRI lesions are related to depression in multiple sclerosis. *Brain Imaging* 2000; 11:1153–1158
10. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, et al: Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004; 62:586–590

**Volume 23 • 2011 • Artigos originalmente publicados  
Number 2 • Spring**

Anterior Cingulate Cortex: Unique Role in Cognition and Emotion • Stevens FL et al.  
FDA Perspective on the DSM-5 Approach to Classification of “Cognitive” Disorders • Laughren T et al.  
The Spectrum of Sociopathy in Dementia • Mendez MF et al.  
Transcutaneous Electrical Stimulation (TENS) for Psychogenic Movement Disorders • Ferrara J et al.  
Engaging in Cognitive Activities, Aging, and Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study • Geda YE et al.  
Relationship Between Corpus Callosum Abnormalities and Schneiderian First-Rank Symptoms in Antipsychotic-Naïve Schizophrenia Patients • Rao NP et al.  
Neuroendocrinal Study of Depression in Male Epileptic Patients • Afifi S et al.  
Neuropsychiatric Aspects of Primary Progressive Aphasia • Fatemi Y et al.  
Differential Effects of Executive Functioning on Suicide Attempts • Burton CZ et al.  
Phenomenological and Neuropsychological Profile Across Motor Variants of Delirium in a Palliative-Care Unit • Leonard M et al.

Recognition of Self-Generated Facial Emotions Is Impaired in Schizophrenia • Demily C et al.  
Temporary Interruption of Deep Brain Stimulation for Parkinson’s Disease During Outpatient Electroconvulsive Therapy for Major Depression: A Novel Treatment Strategy • Ducharme S et al.  
Relationships Between Multiple Sclerosis and Depression • Byatt N et al.  
Sleep Disturbance After Mild Traumatic Brain Injury: Indicator of Injury? • Rao V et al.  
Huntington’s Disease: Effect of Memantine on FDG-PET Brain Metabolism? • Hjermland LE et al.  
Inferential-Reasoning Impairment in Schizophrenia-Spectrum Disorders • Kruck CL et al.  
Elevated Plasma Ceramides in Depression • Gracia-Garcia P et al.  
The Influence of Thyroid Function on Cognition in a Sample of Ethnically Diverse, Rural-Dwelling Women: A Project FRONTIER Study • Johnson LA et al.  
Catatonia in Psychotic Patients: Clinical Features and Treatment Response • England ML et al.

**Volume 25 • 2013 • Artigos originalmente publicados  
Number 3 • Summer**

A Look Inside the Mirror Neuron System • Hunter S et al.  
Post-Treatment Lyme Syndrome and Central Sensitization • Batheja S et al.  
Psychiatric Disorders in Children and Adolescents in the First Six Months After Mild Traumatic Brain Injury • Max JE et al.  
Tympanic Membrane Temperature, Hemispheric Activity, and Affect: Evidence for a Modest Relationship • Propper RE et al.  
Depression, Anxiety, and Disturbed Sleep in Glaucoma • Agorastos A et al.  
COMT Val158Met Polymorphism and Executive Functions in Obsessive-Compulsive Disorder • Tükel R et al.  
White-Matter Connectivity and Methylphenidate-Induced Changes in Attentional Performance According to  $\alpha 2A$ -Adrenergic Receptor Gene

Polymorphisms in Korean Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder • Park S et al.  
Aggression, Impulsivity, and Psychopathic Traits in Combined Antisocial Personality Disorder and Substance Use Disorder • Alcorn III JL et al.  
The Correlation Between Impaired Attention and Emotional Reactivity in Depressed Adolescent Patients • Bloch Y et al.  
Disorders of Consciousness and N400 ERP Measures in Response to a Semantic Task • Balconi M et al.  
Books by John Cutting • Ovsiew F et al.  
Pediatric Forensic Neuropsychology • Merikangas JR et al.

**Volume 25 • 2013 • Artigos originalmente publicados  
Number 4 • Fall**

The Neurobiology of Placebo and Nocebo: How Expectations Influence Treatment Outcomes • Eknoyan D et al.  
Neuropsychiatric Symptoms and Interleukin-6 Serum Levels in Acute Stroke • Spalletta et al.  
Treatment of VGKC Complex Antibody-Associated Limbic Encephalitis: A Systematic Review • Radja GK et al.  
Psychiatric Disorders in Children and Adolescents Six-to-Twelve Months After Mild Traumatic Brain Injury • Max JE et al.  
The Longitudinal Course of Post-Stroke Apathy Over Five Years • Brodaty H et al.  
Hippocampal Volume Reduction Correlates With Apathy in Traumatic Brain Injury, But Not Schizophrenia • Takayanagi Y et al.  
Apathy Is Associated With Increased Amyloid Burden in Mild Cognitive Im-

pairment • Marshall GA et al.  
Association of Major Depression With Sexual Dysfunction in Men • LF et al.  
Associations of Sleep Disturbance Symptoms With Health-Related Quality of Life in Parkinson’s Disease • Avidan A et al.  
Comparison of the Profile of Patients With Acute and Transient Psychotic Disorder and Schizophrenia in a Nigerian Teaching Hospital • Esan O et al.  
Psychiatric Presentation of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Challenge to Current Diagnostic Criteria • Ali R et al.  
Disulfiram-Induced Combined Irreversible Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Reversible Peripheral Neuropathy: A Prospective Case Report and Review of the Literature • Kulkarni RR et al.  
Agomelatine Treatment of Major Depressive Disorder in Parkinson’s Disease: A Case Series • De Berardis D et al.

## Selected Articles from the Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, Brazilian Edition.

First published in the United States by American Psychiatric Association, Washington D.C. and London, UK.

Copyright 2014. All rights reserved. Used with permission of APA. The APA is not responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the reproduction.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form, by any means, without written permission of the publisher, American Psychiatric Publishing ([www.appi.org](http://www.appi.org)).

This edition is licensed for distribution as a pharmaceutical premium only, and its sale is prohibited in the trade market. Not for resale.

The appearance of an advertisement in the Selected Articles from the Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, Brazilian Edition does not reflect endorsement of the product or service or guarantee of the advertiser's claims by the American Psychiatric Association or APP. AC Farmacêutica Ltda. will hold harmless the APA, its directors, officers, agents, and employees from and against any and all injury, death, loss, damage, liability, claims or causes of action in any way resulting from the acts, translation errors, or omissions of the Brazilian Edition, its directors, officers, agents, employees, in connection with or in any way related to the translation or distribution of the Brazilian Edition.

Artigos Seleccionados da Revista de Neuropsiquiatria e Neurociências Clínicas, Edição Brasileira

Publicada originalmente nos Estados Unidos da América pela American Psychiatric Association, Washington D.C. e Londres, Reino Unido.

© Copyright 2014. Todos os direitos reservados. Usado com permissão da APA. A APA não é responsável por quaisquer erros, omissões ou outros possíveis defeitos na reprodução.

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios sem permissão, por escrito, da American Psychiatric Publishing ([www.appi.org](http://www.appi.org)). A American Psychiatric Association ou APP não endossa qualquer produto ou serviço anunciados na edição de Artigos Seleccionados da Revista de Neuropsiquiatria e Neurociências Clínicas, Edição Brasileira, nem garante quaisquer alegações dos anunciantes.

Esta edição é licenciada para a indústria farmacêutica e sua venda é proibida no mercado. Esta edição não é para revenda.

A tradução dos artigos incluídos na edição brasileira não foi verificada pela APP nem pela JNCN.

Os anúncios e patrocínios incluídos na edição brasileira não implicam o endosso ou a aprovação pela APP e pela JNCN dos produtos ou serviços anunciados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à AC Farmacêutica® LTDA.

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônicos, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

Tradução: Denise C. Rodrigues

Revisora médica: Dra. Alba Maria Chaves Mazza (CRM 52.19127-6)

Diagramação: Visana Comunicação

Esta é uma publicação



**Diretor executivo e comercial:** Silvío Araujo | André Araujo

**Editora executiva:** Natalie Gerhardt

**Analista editorial:** Christine Dieguez

**Contatos:** [acfarmaceutica@grupogen.com.br](mailto:acfarmaceutica@grupogen.com.br) | [www.acfarmaceutica.com.br](http://www.acfarmaceutica.com.br)

**São Paulo** – (11) 5641-1870 | **Rio de Janeiro** – (21) 3543-0770

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet e outros), sem permissão expressa da editora.

Todo o desenvolvimento, fotos e imagens utilizadas nesta publicação são de responsabilidade dos seus autores, não refletindo necessariamente a posição da editora nem do laboratório, que apenas patrocina sua distribuição à classe médica.

Esta publicação contém publicidade de medicamentos sujeitos a prescrição, sendo destinada exclusivamente a profissionais habilitados a prescrever, nos termos da Resolução RDC Anvisa nº 96/08.

2014 © AC Farmacêutica® LTDA. Todos os direitos reservados.