UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

JOANNA DE ANGELIS ANDRADE LOPES MELLO

CORRELAÇÃO ENTRE COPEPTINA SÉRICA E DESEMPENHO EM MEMÓRIA DE TRABALHO NO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO LEVE: um estudo exploratório

Belo Horizonte
2025

JOANNA DE ANGELIS ANDRADE LOPES MELLO

CORRELAÇÃO ENTRE COPEPTINA SÉRICA E DESEMPENHO EM MEMÓRIA DE TRABALHO NO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO LEVE: um estudo exploratório

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientadora: Dra. Aline Silva de Miranda

Coorientadora: Dra. Maíra Glória de Freitas Cardoso

Belo Horizonte
2025

043 Mello, Joanna de Angelis Andrade Lopes.
Correlação entre copeptina sérica e desempenho em memória de trabalho no traumatismo cranioencefálico leve: um estudo exploratório [manuscrito] / Joanna de Angelis Andrade Lopes Mello. – 2025.
67 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Dra. Aline Silva de Miranda. Coorientadora: Dra. Maíra Glória de Freitas Cardoso.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Traumatismos Craniocerebrais. 3. Glicopeptídeos. 4. Biomarcadores. 5. Memória de Curto Prazo. I. Miranda, Aline Silva de. II. Cardoso, Maíra Glória de Freitas. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8

Ficha catalografica elaborada pela bibliotecária Fabiane C. M. Reis – CRB: 6/2680

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ICB - COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS - SECRETARIA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

JOANNA DE ANGELIS ANDRADE LOPES MELLO

Realizou-se, no dia 26 de fevereiro de 2025, às 09:00 horas, Sala 222 no bloco J2 no I nstituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a 258ª defesa de dissertação, intitulada *CORRELAÇÃO ENTRE COPEPTINA SÉRICA E DESEMPENHO EM MEMÓRIA DE TRABALHO NO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO LEVE: UM ESTUDO EXPLORATÓRIO*, apresentada por JOANNA DE ANGELIS ANDRADE LOPES MELLO, número de registro 2023670157, graduada no curso de PSICOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Aline Silva de Miranda - Orientador (UFMG), Profa. Maíra Glória de Freitas Cardoso - Coorientadora (PUC Barreiro), Profa. Eliana Cristina de Brito Toscano (UFJF), Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

(x) Aprovada

( ) Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 26 de fevereiro de 2025.

Renata Angélica França Mendes - Secretária

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Aline Silva de Miranda (Doutora)

Profa. Maíra Glória de Freitas Cardoso (Doutora)

Profa. Eliana Cristina de Brito Toscano (Doutora)

Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza (Doutor)

21/03/2025, às 13:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cruz de Souza**, **Professor do Magistério Superior**, em 28/03/2025, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Eliana Cristina de Brito Toscano**, **Usuário Externo**, em 31/03/2025, às 12:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Maíra Glória de Freitas Cardoso**, **Usuário Externo**, em 01/04/2025, às 17:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4064150** e o código CRC **5A8B7E67**.

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido, Éder Mello, que foi apoio incondicional desde os primeiros passos para a seleção. Obrigada por encarar todas as tempestades desses dois anos de mestrado – desafios não faltaram, mas o apoio mútuo sempre prevaleceu. Aos meus filhos, Caio Mello e Beatriz Mello, de quem roubei um tempo precioso para me dedicar a este projeto, saibam que vocês são e sempre serão a minha maior motivação. À minha mãe, Maria Aparecida de Andrade, pelo suporte em tantos momentos que me permitiram estar aqui. Ao meu pai, Osvaldo Lopes, é por você e para você que sigo, onde quer que esteja na eternidade!

À Priscila Santos, minha bióloga favorita, cujo café foi mais que uma conversa: foi o marco inicial que clareou minhas ideias e orientou os primeiros passos dessa trajetória. À minha orientadora, Aline Miranda, por me acolher de forma tão humana em seu projeto e me guiar com tamanha gentileza e sabedoria desde o início. À minha coorientadora, Maíra Cardoso, pelo compartilhamento generoso de conhecimento e experiência que tanto enriqueceram este trabalho.

Ao Lucas Reis, pelas incontáveis caronas, pelas dicas preciosas e por ouvir tantas das minhas lamúrias – e não foram poucas! À Mariana Lula, pela amizade improvável que se tornou indispensável. Seus cronogramas me salvaram em momentos de caos, e só eu sei o quanto sua energia foi essencial nesse turbilhão. À minha amiga Lisley Maria, pelo sacolejo que não me deixou desistir, porque, sim, isso passou pela minha cabeça!

Às queridas "neurogatas", pela companhia, pelas partilhas e pelas risadas que transformaram essa caminhada árdua em algo também prazeroso. O apoio mútuo é um verdadeiro pilar durante o mestrado, e vocês o representaram com maestria. Aos meus alunos, que sempre me instigaram a procurar conhecer sempre mais, vocês também são parte desse processo. Aos membros da banca avaliadora, Leonardo Cruz e Eliana Toscano, pela disponibilidade e valiosas contribuições nesta etapa tão importante. Aos pacientes e voluntários que dedicaram seu tempo e emprestaram um pouco da sua história para tornar este trabalho possível. E a tantas outras pessoas

que, mesmo não citadas nominalmente, foram fundamentais para a construção desta jornada.

Como uma romântica incurável que enxerga poesia em cada detalhe, apesar das dificuldades e desafios, o que mais me marca é a riqueza das experiências e, principalmente, das relações construídas ao longo desse caminho. A todos, meu mais profundo agradecimento!

RESUMO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) leve é uma condição neurológica frequente que pode causar déficits cognitivos significativos, mesmo na ausência de alterações estruturais detectáveis por exames de imagem convencionais, como tomografia computadorizada. O estudo de marcadores no TCE é essencial para compreender os mecanismos fisiopatológicos da lesão, auxiliando no diagnóstico precoce e guiando intervenções que possam melhorar o desfecho clínico dos pacientes. Este estudo teve como objetivo principal investigar a correlação entre os níveis séricos de copeptina e o desempenho em memória de trabalho em pacientes com TCE leve. Trata-se de um estudo longitudinal realizado com 23 pacientes atendidos no hospital de urgência João XXIII em até 24 horas após o TCE leve, acompanhados por 30 dias, com coleta de sangue e aplicação de testes neuropsicológicos. Foram mensurados os níveis séricos de copeptina utilizando o ensaio imunoenzimático ELISA e realizados testes neuropsicológicos Span de Dígitos nas ordens direta e inversa, com o objetivo de avaliar o desempenho na memória de trabalho. Os dados foram comparados a um grupo controle (n=19) saudável, recrutados na comunidade e pareados por sexo e idade com os pacientes. Os resultados indicaram elevação progressiva dos níveis de copeptina de 24 horas para 30 dias após o trauma, sugerindo um papel fisiopatológico contínuo associado à lesão cerebral. No entanto, não foram observadas correlações significativas entre os níveis elevados de copeptina e alterações em memória de trabalho. Conclui-se que a dosagem de copeptina pode contribuir para um melhor entendimento da evolução do TCE leve, subsidiando futuras investigações e intervenções que promovam uma reabilitação mais eficaz dos pacientes acometidos.

Palavras-chave: Traumatismo cranioencefálico leve; copeptina; biomarcadores; memória de trabalho.

ABSTRACT

Mild traumatic brain injury (mTBI) is a common neurological condition that can cause significant cognitive deficits, even in the absence of structural changes detectable by conventional imaging exams such as computed tomography. The study of biomarkers in mTBI is essential for understanding the pathophysiological mechanisms of injury, aiding in early diagnosis, and guiding interventions that may improve patient clinical outcomes. This study primarily aimed to investigate the correlation between serum copeptin levels and working memory performance in patients with mild TBI. It is a longitudinal study conducted with 23 patients treated at the João XXIII emergency hospital within 24 hours after mild TBI, followed for 30 days, with blood sample collection and neuropsychological testing. Serum copeptin levels were measured using the ELISA immunoenzymatic assay, and neuropsychological tests, including the Digit Span test in both forward and backward orders, were performed to assess working memory performance. Data were compared to a control group (n=19) of healthy individuals recruited from the community and matched by sex and age with the patients. The results indicated a progressive increase in copeptin levels from 24 hours to 30 days after the trauma, suggesting an ongoing pathophysiological role associated with brain injury. However, no significant correlations were observed between elevated copeptin levels and changes in working memory. It is concluded that copeptin measurement may contribute to a better understanding of the progression of mild TBI, supporting future investigations and interventions that promote more effective rehabilitation for affected patients..

Keywords: Mild traumatic brain injury; copeptin; biomarkers; working memory.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação do TCE de acordo com a ECG 19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas de pacientes com TCE leve e do grupo controle. 45
Tabela 2 - Comparação das médias de copeptina entre os grupos usando ANOVA. 46
Tabela 3 - Resultados do teste post hoc de Tukey para avaliar a diferença entre as médias dos três grupos, para a variável copeptina. 47
Tabela 4 - Comparação das médias dos resultados do teste Span de Dígitos entre os grupos, usando Kruskal-Wallis. 47
Tabela 5 - Testes de correlação de Pearson, comparando a variável copeptina com cada um dos testes, para cada um dos grupos. 48
Tabela 6 - Comparação das médias entre antes e depois do paciente, usando t-Student ou Wilcoxon. 49
Tabela 7 - Testes de correlação de Pearson entre a diferença de copeptina e diferença no número de acertos em cada teste. 49
Tabela 8 - Regressão linear entre copeptina e desempenho nos testes de span de dígitos do grupo controle 50
Tabela 9 - Regressão linear entre copeptina 24H e desempenho nos testes de span de dígitos do pacientes 24H 51
Tabela 10 - Regressão linear entre copeptina e desempenho nos testes de span de dígitos do pacientes 30D 51
Tabela 11 - Regressão linear entre copeptina e desempenho nos testes de span de dígitos considerando todo o grupo (n=65) 52
Tabela 12 - Regressão linear entre copeptina 24h e desempenho nos testes de span de dígitos 30d dos pacientes 52
Tabela 13 - Testes de correlação de Pearson entre copeptina 24h e resultados testes 30D 53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APT	Amnésia Pós-Traumática
AUC	Área Sob a Curva
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVP	Vasopressina
BHE	Barreira Hematoencefálica
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CKBB	Creatina Quinase Tipo B
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DAI	Lesão Axonal Difusa
ECG	Escala de Coma de Glasgow
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
GFAP	Proteína Ácida Fibrilar Glial
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
LIIM	Laboratório Interdisciplinar de Investigações Médicas
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MIP-1 beta	Proteína Inflamatória de Macrófagos 1-beta
MMP9	Metaloproteinase 9
mTBI	*Mild traumatic brain injury*
NFL	Neurofilamento de Cadeia Leve
P-tau	Fosfo-tau
TAI	Lesão Axonal Traumática
TBI	*Traumatic Brain Injury*
TC	Tomografia Computadorizada
TCE	Traumatismo Cranioencefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEPT	Estresse Pós-Traumático
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
Voxel	*Voxel-Based Morphometry*

Sumário

1. INTRODUÇÃO 14
2. REVISÃO DA LITERATURA 17
2.1 Traumatismo Cranioencefálico 17
2.2 Classificação e Critérios de Gravidade 17
2.3 Epidemiologia 19
2.4 O traumatismo cranioencefálico leve 22
2.5 Fisiopatologia do Traumatismo Cranioencefálico 23
2.6 Aspectos Cognitivos Relacionados ao TCE Leve 25
2.7 Funções Executivas e Memória de Trabalho Relacionadas ao TCE Leve 28
2.8 Biomarcadores no Traumatismo Cranioencefálico 31
2.9 Copeptina no TCE 34
3. JUSTIFICATIVA 36
4. HIPÓTESE 38
5. OBJETIVOS 39
5.1 Objetivo Geral 39
5.2 Objetivos Específicos 39
6. MATERIAIS E MÉTODOS 40
6.1 Tipo de Estudo 40
6.2 Sujeitos da pesquisa 40
6.3 Ficha de Pesquisa de Dados Sociodemográficos 41
6.4 Instrumentos 41
6.5 Análise estatística 43
7. RESULTADOS 45
7.1 Análise dos resultados do teste de funções executivas 47
7.2 Correlação entre níveis de copeptina e acertos no teste Span de Dígitos 48
7.3 Análises de regressão linear e correlação entre os níveis de copeptina e o desempenho nos testes Span de Dígitos 50
8. DISCUSSÃO 54
9. CONCLUSÕES 57
10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO 58
11. PERSPECTIVAS 60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS 61

1. INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das condições neurológicas mais prevalentes no mundo, caracterizando-se como uma importante causa de morbidade e mortalidade, particularmente em populações jovens e economicamente ativas. De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, 2016), o TCE ocorre quando forças externas afetam o crânio, levando a alterações funcionais ou anatômicas no cérebro. Dentro desse espectro clínico, o TCE leve destaca-se pela alta incidência e por suas peculiaridades diagnósticas e prognósticas.

O TCE leve, embora considerado de menor gravidade, pode acarretar déficits cognitivos significativos e persistentes, incluindo alterações em funções executivas e memória de trabalho. Essas alterações impactam diretamente a qualidade de vida dos indivíduos, gerando prejuízos em suas atividades diárias e relações interpessoais (Belanger *et al*., 2005; Theadom *et al*., 2016). Cardoso *et al.* (2019) corroboram esses achados ao identificarem déficits cognitivos significativos na fase aguda do TCE leve, particularmente em memória episódica e funções executivas, o que evidencia a relevância de uma avaliação precoce desses casos. Essa identificação precoce é fundamental, considerando que métodos diagnósticos convencionais, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, frequentemente não detectam alterações estruturais nesse grupo de pacientes (Williams, 2009).

Apesar da alta prevalência, o TCE leve apresenta desafios importantes em seu diagnóstico. A ausência de alterações estruturais visíveis em exames de imagem frequentemente resulta em subestimação clínica. Além disso, a falta de consenso em critérios diagnósticos dificulta a padronização de intervenções e estratégias de acompanhamento, comprometendo a eficácia das abordagens terapêuticas (Ruff *et al*., 2009). Nesse cenário, a busca por biomarcadores séricos específicos tem ganhado relevância como ferramenta complementar para o diagnóstico e o monitoramento de pacientes com TCE leve.

A copeptina, é um peptídeo constituído de 39 aminoácidos, que é a porção carboxiterminal da provasopressina, um precursor da vasopressina, que emerge como

um biomarcador promissor no contexto do TCE leve. Esse peptídeo reflete a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que desempenha papel central na resposta ao estresse agudo. Estudos recentes sugerem que a elevação dos níveis de copeptina está associada a processos inflamatórios, disfunção da barreira hematoencefálica e comprometimento neurocognitivo, posicionando-a como um possível indicador prognóstico em condições neurológicas (Papa, Edwards, Ramia, 2015; Lozano *et al*., 2015).

Além de sua relevância fisiopatológica, a avaliação da copeptina pode fornecer informações valiosas sobre os mecanismos subjacentes às alterações em funções executivas observadas no TCE leve. As funções executivas, que incluem habilidades como planejamento, controle inibitório e flexibilidade cognitiva, são frequentemente comprometidas após o trauma. Estudos indicam que esses déficits podem estar associados a alterações neuroquímicas e estruturais secundárias ao impacto, que são moduladas pela ativação de sistemas endócrinos e inflamatórios (Diamond, 2013; Kumar *et al*., 2013).

Entender a relação entre os níveis séricos de copeptina e as alterações em funções executivas, como a memória de trabalho, é fundamental para o avanço no manejo clínico do TCE leve. Esse conhecimento pode não apenas aprimorar o diagnóstico precoce, mas também guiar intervenções terapêuticas personalizadas, promovendo uma reabilitação mais eficaz. Ademais, a integração de biomarcadores na prática clínica pode contribuir para a estratificação de risco e para a identificação de pacientes que necessitam de acompanhamento mais intensivo.

No Brasil, o TCE representa um sério problema de saúde pública, afetando predominantemente homens jovens, com idades entre 19 e 59 anos. Os casos leves são os mais prevalentes, e as principais causas incluem quedas e acidentes de trânsito (Magalhães *et al*., 2022). Nesse contexto, estudos sobre biomarcadores como a copeptina têm o potencial de esclarecer aspectos ainda desconhecidos da fisiopatologia do TCE leve. Além de contribuir para o avanço científico, essa abordagem pode subsidiar políticas públicas de saúde.

Portanto, este estudo propõe investigar a correlação entre os níveis séricos de copeptina e o desempenho em memória de trabalho em pacientes com TCE leve. A partir de uma abordagem metodológica rigorosa, busca-se não apenas compreender melhor a fisiopatologia desse trauma, mas também oferecer bases para intervenções clínicas mais eficazes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Traumatismo Cranioencefálico

O TCE é definido pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, 2016) como uma interrupção da função cerebral normal, resultante de uma colisão, choque, concussão ou traumatismo craniano penetrante. O TCE é uma condição complexa, considerada uma das principais causas de mortalidade e incapacidade global, causando impactos físicos, emocionais e cognitivos significativos, que afetam tanto os pacientes quanto suas famílias. As consequências de um TCE variam amplamente, incluindo déficits neurológicos, funcionais, emocionais e sociais, que muitas vezes persistem ao longo da vida do paciente (Pereira, Hamdan, 2014; Miotto, 2010; Pontes-Neto, *et al*., 2017; Magalhães, *et al*., 2022; Gardner, Zafonte, 2016).

2.2 Classificação e Critérios de Gravidade

O TCE é uma condição altamente complexa e desafiadora de ser classificada, devido à heterogeneidade significativa presente entre os pacientes, variando na localização e gravidade das lesões. Além disso, há uma grande dificuldade em replicar e dimensionar adequadamente essa condição em modelos animais, o que torna o TCE ainda mais difícil de estudar e entender em sua totalidade (Menon, *et al*., 2010; Saatman, *et al*., 2008; Naumenko, *et al*., 2023).

A classificação do TCE pode ser abordada sob diferentes critérios, sendo o mecanismo físico da lesão um dos mais relevantes. Esse critério divide as lesões em fechadas e abertas, com diferenças biomecânicas substanciais entre as duas. Nas lesões abertas, o risco de infecção é consideravelmente maior, o que impõe desafios adicionais ao tratamento (Enam, *et al*., 2011). Embora essa classificação forneça informações limitadas sobre a extensão real da lesão no paciente, ela é útil para os profissionais médicos identificarem ou preverem o comprometimento vascular nos estágios iniciais do tratamento (Hawryluk, Manley, 2015).

Outro critério de classificação baseia-se nos mecanismos físicos da lesão, dividindo-a em lesões primárias (ou imediatas) e secundárias (ou tardias). As lesões primárias ocorrem no momento em que uma força é aplicada ao cérebro, podendo ser direta ou indireta. Esses mecanismos de lesão primária incluem compressão, rotação, deslocamento e ruptura, que podem ser associados a traumas de contato ou forças de aceleração-desaceleração (Sande, West, 2010). Lesões de contato, por exemplo, estão frequentemente ligadas a hematomas epidurais e contusões, enquanto lesões decorrentes de forças de aceleração-desaceleração estão mais associadas a hematomas subdurais e lesão axonal difusa (Zhou, Li, Kleiven, 2019). É importante ressaltar que os efeitos negativos de um TCE não se limitam ao momento do impacto. Após a lesão primária, diversas cascatas moleculares podem ser ativadas e permanecer em atividade por semanas, contribuindo para o desenvolvimento de lesões secundárias. Como essas lesões se manifestam posteriormente, elas podem ser, em parte, prevenidas ou tratadas, oferecendo uma janela de oportunidade para intervenções terapêuticas (Hawryluk, Manley, 2015; Belur, *et al*., 2013).

As lesões cerebrais resultantes do TCE também podem ser classificadas em focais ou difusas. Lesões focais afetam áreas específicas do cérebro, resultando em hematomas, hemorragias, contusões, isquemia em regiões determinadas e fraturas cranianas. Já as lesões difusas, por outro lado, caracterizam-se pela disseminação do dano por todo o cérebro, sendo a lesão axonal difusa uma das principais manifestações. Esta última é caracterizada pelo estiramento ou ruptura de axônios e vasos, além do edema cerebral (Lozano, *et al*., 2015).

A gravidade do TCE também é frequentemente avaliada por meio de sistemas de pontuação baseados em sintomas. O mais amplamente utilizado é a Escala de Coma de Glasgow (ECG), que foi introduzida por Teasdale e Jennett em 1974, que varia de 3 a 15 pontos, além de outros fatores como a duração do coma e da amnésia pós-traumática (APT) (Pereira, Hamdan, 2014; Miotto, 2010). A ECG avalia três aspectos das respostas do paciente: abertura ocular, resposta verbal e resposta motora. A pontuação total obtida na ECG permite a classificação do TCE em leve, moderado ou grave, da seguinte forma:

- **TCE leve**: pontuação de 13 a 15 na ECG, com perda de consciência por menos de 30 minutos e APT inferior a 24 horas.
- **TCE moderado**: pontuação de 9 a 12 na ECG, com perda de consciência entre 30 minutos e 24 horas, e APT entre 24 horas e 7 dias.
- **TCE grave**: pontuação de 3 a 8 na ECG, com perda de consciência superior a 24 horas e APT superior a 7 dias (Stocheiro, *et al*., 2021).

Figura 1 – Classificação do TCE de acordo com a ECG

Classificação	Escala de Coma de Glasgow
Leve	13-15
Moderado	9-12
Grave	3-8

Imagem de autoria própria.

Este processo de avaliação é essencial para determinar o estado neurológico inicial do paciente, monitorar a evolução clínica, planejar intervenções terapêuticas adequadas e assegurar uma comunicação clara entre as equipes médicas envolvidas no tratamento. Assim, a combinação de diferentes métodos de classificação e avaliação é fundamental para um entendimento completo e para o manejo eficaz do TCE.

É importante reconhecer que a caracterização adequada do tipo inicial e da gravidade do TCE não deve ser limitada a uma única dimensão, como a classificação baseada na ECG. Em vez disso, uma avaliação abrangente deve incluir múltiplas áreas, como características clínicas e fisiopatológicas, achados de neuroimagem e outros fatores, como alterações metabólicas, danos axonais, alterações do fluxo sanguíneo cerebral e fatores ambientais e genéticos que possam influenciar o desfecho clínico (Naumenko, *et al*., 2023).

2.3 Epidemiologia

O TCE pode ter diversas causas, como quedas, acidentes de trânsito, lesões por arma de fogo, acidentes esportivos, etc. sendo considerado um grande problema de saúde pública em todo o mundo devido à sua significativa carga médica e socioeconômica. No Brasil, o público mais acometido pelo TCE é composto por

homens jovens, com idade entre 22 e 49 anos (Magalhães, *et al*., 2022). Outro dado que reforça que o TCE é particularmente prevalente entre indivíduos jovens foi apresentado em uma pesquisa de coorte que revelou que mais de 30% dos participantes com menos de 25 anos sofreram pelo menos um TCE que exigiu atenção médica (Mckinlay, *et al*., 2008).

A elevada morbidade e mortalidade associadas ao TCE destacam-no como um problema de saúde pública global. A falta de dados confiáveis em muitas regiões do mundo onde as taxas de TCE são provavelmente altas dificulta a compreensão completa de sua real prevalência (Bey, Ostick, 2009) e no Brasil isso não é diferente, em razão da elevada taxa de subnotificação de casos, frequentemente associada a mortes imediatas e à falta de acesso a unidades de emergência próximas (Magalhães, *et al*., 2022). Estudos populacionais que utilizam uma definição ampla de TCE apontam taxas significativamente mais altas (811–979 por 100.000 pessoas por ano) em comparação com estudos baseados em taxas de alta hospitalar (47,5–643,5 por 100.000 pessoas por ano) (Fu, *et al*., 2016).

As causas de morte relacionadas a traumas nos Estados Unidos são lideradas pela automutilação intencional (32,5%), seguida por quedas não intencionais (28,1%) e acidentes de carro (18,7%) (Faul, Coronado, 2015). Em termos de mortalidade populacional, a taxa de mortes por trauma nos Estados Unidos foi de 17,1 por 100.000 pessoas em 2010 (Flanagan, 2015), na China foi de 13,0 por 100.000 pessoas em 2013 (Cheng, 2017), na União Europeia foi de 11,7 por 100.000 pessoas em 2012 (Majdan, *et al*., 2016), e no Brasil, o TCE é a principal causa de morbidade e mortalidade entre pacientes politraumatizados e figura como uma das principais causas de óbito em indivíduos com menos de 45 anos (Magalhães, *et al*., 2022). Globalmente, o TCE é responsável por cerca de um milhão de mortes por ano, em média. A mortalidade por TCE varia conforme a idade e os mecanismos de lesão, podendo flutuar ao longo do tempo (Naumenko, *et al*., 2023). O avanço no tratamento clínico de TCE grave ao longo dos últimos 150 anos resultou em uma redução de mais de 50% na mortalidade, de acordo com Stein, *et al*. (2010). Apesar dessa melhora, o TCE continua sendo uma condição de alto risco (Ling, *et al*., 2009).

A idade é uma variável crucial na epidemiologia do TCE, com as maiores taxas de TCE observadas em jovens adultos do sexo masculino. Acidentes de trânsito e

quedas são os mecanismos mais frequentes de TCE grave e leve, respectivamente (Magalhães, *et al*., 2022). As diferenças de gênero também são evidentes na epidemiologia do TCE. Dados do banco de dados nacional TBI Model System indicam que, em 2017, os homens representaram mais de 73% de todos os casos de TCE (Capizzi, *et al*., 2020).

Anualmente, mais de 69 milhões de novos casos de TCE são relatados globalmente, com os traumas leves representando mais de 80% desse total (Majdan, *et al*., 2016). No Brasil pacientes com TCE leve representaram a maioria das admissões hospitalares relacionadas a TCE, correspondendo a 87,4% do total de casos registrados (Magalhães, *et al*., 2022). No entanto, a verdadeira incidência de TCE leve provavelmente é subestimada, uma vez que muitos pacientes não procuram atendimento médico. Estima-se que a incidência anual de TCE leve seja superior a 600 por 100.000 pessoas, o que corresponde a aproximadamente 42 milhões de casos em todo o mundo (Gardner, Yaffe, 2015).

A prevalência do TCE também é significativamente maior em populações infratoras, sendo de 3 a 8 vezes mais comum em comparação com populações não infratoras (Maas, *et al*., 2017). Esse dado ressalta a importância de políticas públicas voltadas para a prevenção de TCE em grupos de risco, bem como a necessidade de intervenções eficazes para minimizar o impacto desse tipo de trauma na sociedade. A coleta de dados precisos e abrangentes é fundamental para entender melhor a epidemiologia do TCE e desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

Em resumo, o TCE é uma condição clínica global com implicações significativas para a saúde pública. As variações na prevalência e nas causas do TCE em diferentes regiões do mundo refletem disparidades socioeconômicas e diferenças na infraestrutura de saúde. A coleta de dados confiáveis e a implementação de políticas preventivas são essenciais para reduzir a incidência e a mortalidade associadas a essa condição debilitante.

2.4 O traumatismo cranioencefálico leve

O TCE leve, em particular, ocorre devido a um traumatismo craniano fechado, geralmente causado por forças de aceleração ou desaceleração, e pode manifestar-se por diversos sintomas, como perda temporária de orientação, perda de consciência por até 30 minutos, convulsões, irritabilidade, letargia ou vômitos, além de dor de cabeça, tontura e irritabilidade (CDC, 2016). As causas mais comuns de TCE leve incluem quedas, acidentes de trânsito, violência, esportes de contato, como futebol americano e boxe, e a participação em atividades militares (Brickell, *et al*., 2020).

Em alguns casos, os sintomas agudos do TCE leve podem não incluir a perda de consciência, e as alterações estruturais, quando presentes, podem ser imperceptíveis (Williams, 2009). No entanto, esses traumas podem resultar em complicações cognitivas, comportamentais e mentais persistentes (Belanger, *et al*., 2005; Lundin, *et al*., 2006). Além disso, a recorrência de TCE leve está associada a um risco elevado de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas tardias, como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e encefalopatia traumática crônica (ETC) (Daneshvar, *et al*., 2011; Mckee, *et al*., 2013, Naumenko, 2023).

Os métodos diagnósticos tradicionais, como ressonância magnética, tomografia computadorizada e eletroencefalografia, muitas vezes não conseguem detectar anormalidades estruturais em casos de TCE leve, resultando em exames normais (Belanger, *et al*., 2005; Davis, *et al*., 2009). Por isso, o tratamento de TCE leve continua a ser baseado nas manifestações clínicas observáveis (Comper, *et al*., 2005), embora a fisiopatologia subjacente ainda não seja completamente compreendida, entender os efeitos do TCE leve em nível tecidual é essencial para o desenvolvimento de tratamentos eficazes e estratégias de prevenção de efeitos neurodegenerativos.

Comparado a lesões cerebrais moderadas e graves, o TCE leve apresenta desafios diagnósticos maiores devido à rápida resolução dos sintomas agudos. A ausência de uma definição universalmente aceita de TCE leve agrava esses desafios diagnósticos, bem como a falta de diretrizes claras para a avaliação de critérios específicos, o que pode resultar em desacordos na definição do diagnóstico (Ruff, *et al*., 2009).

Esses aspectos multifacetados do TCE sublinham a importância de abordagens diagnósticas e terapêuticas que levem em conta a complexidade da condição e as necessidades específicas de cada paciente. A pesquisa contínua sobre as bases fisiopatológicas do TCE e a implementação de estratégias de prevenção e tratamento mais precisas são cruciais para mitigar o impacto devastador dessa condição na vida dos pacientes e de suas famílias.

2.5 Fisiopatologia do Traumatismo Cranioencefálico

A fisiopatologia do TCE envolve uma série de mecanismos que começam com a lesão inicial e evoluem em fases subsequentes. Como dito anteriormente, essas lesões podem ser classificadas em primárias e secundárias. As lesões primárias ocorrem no momento do impacto, resultado direto da força mecânica sobre o crânio e o cérebro, causando estiramento, ruptura e compressão das estruturas cerebrais. Devido à sua natureza imediata e direta, essas lesões frequentemente definem a gravidade inicial do trauma (Andrade, *et al*., 2009). Já as lesões secundárias são caracterizadas por uma série de alterações metabólicas, bioquímicas e celulares que se desenvolvem após a lesão inicial. Essas lesões secundárias envolvem mecanismos como excitotoxicidade, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e processos inflamatórios. Esses processos patológicos se desenvolvem ao longo de horas, dias ou até semanas após o impacto inicial, exacerbando o dano cerebral (Lozano, *et al*., 2015).

A distinção entre lesões primárias e secundárias é fundamental no manejo clínico do TCE, pois, as lesões secundárias podem persistir por meses ou até anos, agravando os danos cerebrais e contribuindo para o desenvolvimento de condições crônicas e debilitantes, como disfunções cognitivas, emocionais e motoras (Lozano, *et al*., 2015; Pearn, *et al*., 2017; Werhane, *et al*., 2017).

O TCE leve é uma forma de traumatismo que muitas vezes não inclui perda imediata de consciência. Nesses casos, os distúrbios estruturais podem não ser facilmente detectáveis, sendo frequentemente de natureza funcional. No entanto, o TCE leve tem o potencial de causar complicações cognitivas, comportamentais e mentais persistentes (Belanger, 2005; Ludin, 2006; Naumenko, 2023). Apesar de

muitos pacientes com TCE leve se recuperarem sem complicações graves, há crescente preocupação com os efeitos cumulativos de traumas repetidos.

Alterações na barreira hematoencefálica (BHE) são um dos principais fatores fisiopatológicos no TCE. A BHE desempenha um papel essencial na proteção do cérebro, controlando a entrada de substâncias nocivas no tecido cerebral. No contexto do TCE, a barreira pode ser comprometida, resultando em danos às células endoteliais e aos astrócitos, o que leva a um aumento na expressão da metaloproteinase 9 (MMP9). A MMP9 degrada as junções ocludentes da BHE, aumentando sua permeabilidade e exacerbando a resposta inflamatória no cérebro lesionado (Lozano, *et al*., 2015; Sulhan, *et al*., 2020). Essa ruptura da barreira permite a infiltração de células imunes periféricas no tecido cerebral, contribuindo para os déficits cognitivos e emocionais frequentemente observados em pacientes com TCE leve (Van Der Horn, *et al*., 2020).

Outro mecanismo importante no TCE envolve a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que é responsável pela regulação da resposta ao estresse. A intensidade da ativação do eixo HPA pode variar entre os indivíduos, dependendo de fatores psicológicos, como estratégias de enfrentamento, experiências anteriores de estresse e predisposições genéticas (Van Der Horn, *et al*., 2020; Di Iorio, *et al*., 2017). Quando o eixo HPA é ativado, ocorre a liberação de cortisol, um hormônio que desempenha um papel crucial na resposta ao estresse. No entanto, a liberação excessiva e prolongada de cortisol pode agravar os danos cerebrais, promovendo a neuroinflamação, ativando a micróglia e desencadeando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral alfa (Bauer, Teixeira, 2019; Pape, *et al*., 2019).

Em casos de TCE os pacientes frequentemente apresentam déficits cognitivos e emocionais significativos, que afetam a memória, a atenção, as funções executivas e o processamento de informações. Além disso, esses pacientes podem apresentar sintomas neuropsiquiátricos, como ansiedade, depressão, alterações de humor e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Esses déficits cognitivos e emocionais impactam negativamente o funcionamento diário dos pacientes, prejudicando suas interações sociais e sua capacidade de realizar atividades profissionais (Gardner, Zafonte, 2016; Griffen, 2014). Estudos indicam que traumas

mais severos estão diretamente relacionados a maiores déficits cognitivos e neuropsiquiátricos, o que aumenta as dificuldades dos pacientes na realização de tarefas cotidianas. Por outro lado, os impactos do TCE leve são muitas vezes subestimados, mesmo que evidências apontem para déficits cognitivos persistentes e danos à qualidade de vida dos pacientes (Gardner, Zafonte, 2016).

As sequelas do TCE variam consideravelmente entre os pacientes, mas geralmente incluem comprometimentos cognitivos, como dificuldades de memória, atenção e funções executivas, além de distúrbios no sono. A ansiedade é uma das condições mais comuns observadas em pacientes com TCE, e pode afetar negativamente a cognição social. A cognição social diz respeito à capacidade de interpretar sinais sociais, como expressões faciais e emoções alheias. Pacientes com TCE muitas vezes apresentam dificuldades em reconhecer e interpretar essas pistas sociais, o que compromete a formação e manutenção de relacionamentos interpessoais satisfatórios (Arrais, 2013; Ponsford, Alway, Gould, 2018).

A compreensão da fisiopatologia do trauma cranioencefálico leve é fundamental, especialmente considerando que a maioria das avaliações clínicas e das estratégias terapêuticas se concentram na lesão secundária (Naumenko, *et al*., 2023). A ocorrência de lesões secundárias pode levar a sequelas de longo prazo, sendo um dos fatores principais na neurodegeneração e no comprometimento funcional observados após TCE leve. Essas lesões secundárias são caracterizadas por eventos patológicos que ocorrem após o impacto inicial e podem resultar em progressão do dano cerebral. O manejo de pacientes com TCE leve deve considerar a complexidade dos processos patológicos e as variações individuais na resposta ao trauma, incorporando uma abordagem multidisciplinar para otimizar os resultados.

2.6 Aspectos Cognitivos Relacionados ao TCE Leve

O TCE é amplamente reconhecido por suas consequências cognitivas, neuropsiquiátricas e funcionais, com a gravidade do trauma geralmente relacionada ao nível de comprometimento subsequente. Estudos demonstram que, quanto mais severo o trauma, maiores são os déficits cognitivos e o impacto na funcionalidade do indivíduo (Gardner, Zafonte, 2016; Griffen, 2014). No entanto, mesmo em casos de

TCE leve, há evidências de alterações cognitivas que podem ocorrer nos primeiros momentos após o trauma, como dificuldades de memória, atenção e processamento de informações (McCauley, *et al.*, 2014).

Em um estudo conduzido por Lunter, *et al.* (2019), foi avaliado o desempenho de 36 pacientes com TCE leve até 24 horas após o trauma, comparando-os a 20 pacientes com trauma sem lesão na cabeça e a 20 controles saudáveis. Os resultados indicaram que os pacientes com TCE leve apresentaram tempos de reação mais lentos e funcionamento executivo (planejamento) prejudicado em relação aos pacientes com trauma sem lesão craniana. Quando comparados aos controles saudáveis, os pacientes com TCE leve demonstraram desempenho inferior em tempo de reação, memória de trabalho e funcionamento executivo, o que evidencia que até mesmo lesões cranianas leves podem acarretar déficits cognitivos significativos.

A literatura, no entanto, apresenta dados controversos quanto à duração dessas alterações cognitivas no TCE leve. Essa incerteza pode ter contribuído para a atenção limitada a essa condição em décadas passadas, mas o cenário mudou com pesquisas mais recentes focando no TCE leve (Barr, 2014).

Estudos longitudinais recentes corroboram a possibilidade de persistência de alterações cognitivas no TCE leve por períodos superiores a três meses. Barker-Collo, *et al.* (2015), Dikmen, *et al.* (2017) e Theadom, *et al.* (2016; 2018) demonstraram que uma parcela dos pacientes com TCE leve apresenta déficits cognitivos e comportamentais duradouros, com sintomas se estendendo por até um ano ou mais. As alterações cognitivas, emocionais e somáticas que persistem por mais de três meses após o TCE leve são frequentemente categorizadas como síndrome pós-concussiva (Bigler, 2008), que pode incluir sintomas como cefaleia, tontura, fadiga, dificuldades de memória e atenção, além de alterações de humor.

A prevalência da síndrome pós-concussiva varia entre estudos, dependendo de fatores como o método diagnóstico utilizado e o tempo decorrido desde a lesão. Em geral, a prevalência pode variar entre 6% e 64% nos primeiros três meses pós-trauma (Polinder, *et al.*, 2018). Os sintomas parecem estar relacionados ao estiramento de fibras de substância branca em áreas cerebrais mais suscetíveis ao impacto biomecânico, como a região fronto-basal e o lobo temporal medial (Bigler,

2008). A recuperação completa pode depender do tempo necessário para a recuperação desses danos e do retorno à homeostase do sistema nervoso central.

Barker-Collo, *et al.* (2015) conduziram um estudo prospectivo de base populacional na Nova Zelândia, acompanhando 246 pacientes com TCE leve por um período de até 12 meses. Usando uma bateria neuropsicológica computadorizada (CNS Vital Signs Test) e escalas de avaliação de sintomas depressivos, ansiosos e pós-concussivos, os pesquisadores observaram que, aos 12 meses, uma parte dos pacientes continuava a apresentar déficits cognitivos em atenção complexa, memória episódica e flexibilidade cognitiva. Os sintomas pós-concussivos mais intensos foram associados a piores desempenhos cognitivos.

Em um estudo similar, Theadom, *et al.* (2016) acompanharam 341 pacientes com TCE leve por até um ano. Quase metade dos pacientes (47,9%) ainda apresentava quatro ou mais sintomas pós-concussivos após um ano, com queixas comuns de dores de cabeça, fadiga e dificuldades de concentração. Além disso, aproximadamente 48% dos pacientes relataram comprometimento da qualidade de vida, tanto em aspectos físicos quanto mentais, sugerindo que os efeitos do TCE leve podem ser mais duradouros do que se acreditava.

L'Ecuyer-Giguère, *et al.* (2020) também exploraram a cognição em pacientes com TCE leve. Eles avaliaram a memória episódica visuoespacial de 90 pacientes com TCE leve, 19 com evidências de lesão cerebral em tomografia computadorizada (TC) e 29 controles saudáveis. Os resultados mostraram que tanto os pacientes com lesões quanto os sem lesões detectadas na TC apresentaram pior desempenho em comparação aos controles, sugerindo que o TCE leve pode comprometer a memória episódica mesmo quando não há evidência radiológica de lesão.

Além dos estudos neuropsicológicos, técnicas de neuroimagem têm sido usadas para investigar as bases neurais das alterações cognitivas no TCE leve. Killgore, *et al.* (2016) examinaram 26 pacientes com TCE leve em diferentes períodos pós-trauma, comparando-os com controles saudáveis. Usando morfometria baseada em voxel (*Voxel-Based Morphometry*), eles descobriram um aumento no volume de substância cinzenta no córtex pré-frontal ventromedial e no giro fusiforme direito, com esses achados correlacionados a melhor desempenho em tarefas de fluência de

desenhos e vigilância. Esses dados sugerem que mudanças estruturais podem ocorrer no cérebro como parte de um processo compensatório após o TCE leve.

O TCE leve, embora muitas vezes subestimado, pode causar alterações cognitivas e neurofuncionais tanto na fase aguda quanto crônica. A velocidade de processamento e o funcionamento executivo parecem ser as funções mais frequentemente afetadas. No entanto, a variabilidade nos resultados sugere a necessidade de mais estudos que identifiquem os fatores que influenciam a heterogeneidade dos desfechos cognitivos no TCE leve. De acordo com Pereira e Hamdan (2014), os sintomas cognitivos podem persistir mesmo quando as evidências físicas e neuropsicológicas não são mais observadas, ressaltando a importância da reabilitação neuropsicológica desde a fase inicial até a recuperação funcional completa (Miotto, *et al.*, 2010).

2.7 Funções Executivas e Memória de Trabalho Relacionadas ao TCE Leve

As funções executivas são componentes essenciais do funcionamento cognitivo humano, desempenhando papéis cruciais na realização de tarefas complexas, resolução de problemas e adaptação a novas situações. As funções executivas englobam um conjunto de habilidades cognitivas de ordem superior, como planejamento, controle inibitório, flexibilidade cognitiva, monitoramento de ações e memória de trabalho (Diamond, 2013; Miyake, *et al.*, 2000). A memória de trabalho, em particular, envolve a capacidade de manter e manipular informações mentalmente enquanto se realiza operações sobre elas, mesmo quando estas não estão perceptualmente presentes sendo fundamental para atividades cotidianas que exigem a integração de informações em tempo real como a compreensão da linguagem, resolução de problemas e execução de tarefas que exigem atenção contínua (Baddeley, Hitch, 1994). Essas funções são essenciais para tarefas complexas do dia a dia e para a manutenção da autonomia e funcionalidade dos indivíduos (Diamond, 2020).

A memória de trabalho é crítica para diversas atividades cognitivas, como compreender discursos ou textos longos, realizar cálculos mentais e manipular ideias abstratas. A memória de trabalho pode ser dividida em dois componentes: verbal e

visuoespacial. O componente verbal é utilizado para armazenar e manipular informações linguísticas, como palavras e números, refere-se à capacidade de manter e manipular informações verbais, enquanto o componente visuoespacial lida com informações visuais e espaciais, como formas e localizações (Smith, Jonides, 1999). Essas habilidades são mediadas por redes neurais distribuídas, que incluem principalmente as regiões frontais e parietais do cérebro (Diamond, 2020).

Estudos demonstram que indivíduos com TCE leve frequentemente apresentam dificuldades em relação a funções executivas e memória de trabalho, impactando negativamente suas habilidades de aprendizado, trabalho e vida diária (Kumar, *et al.*, 2013; Ivanisevic, *et al.*, 2021). Esses déficits podem manifestar-se de diversas formas, incluindo dificuldades em planejamento, tomada de decisões, controle de impulsos e adaptação a novas situações (Mavroudis, 2024).

Para avaliar as funções executivas e a memória de trabalho em pacientes com TCE leve, diversos testes neuropsicológicos são amplamente utilizados. Sendo possível fazer a avaliação de alterações de funções como flexibilidade cognitiva (Kumar, *et al.*, 2013; Mavroudis, 2024); alterações de controle inibitório (Kumar, *et al.*, 2013; Cardoso, *et al.*, 2019); capacidade de planejamento e resolução de problemas (Shallice, 1982); fluência verbal (Kumar, *et al.*, 2013); e memória de trabalho e memória episódica (Cardoso, *et al.*, 2019).

No entanto, indivíduos que sofreram TCE leve muitas vezes apresentam dificuldades persistentes de atenção e memória, que podem não ser detectadas por testes neuropsicológicos usuais, nesses casos é preciso que sejam utilizados testes específicos. Por isso, tarefas específicas que aumentam a carga cognitiva e a complexidade, como o teste de span de dígitos, podem revelar déficits sutis e persistentes nessas áreas. O teste de span de dígitos avalia a memória de trabalho ao medir a capacidade de um indivíduo de lembrar e manipular sequências de dígitos (Ozen, Fernandes, 2012).

O estudo de Ozen e Fernandes (2012) revelou que participantes com TCE leve demoraram mais para detectar alvos repetidos com precisão em uma tarefa de memória de trabalho, sugerindo que a lentidão no processamento da informação é uma consequência a longo prazo do TCE leve. Esses participantes também

mostraram uma diferença de estratégia em comparação com controles, fazendo mais respostas precisas após a apresentação do alvo e menos respostas errôneas antes da apresentação do alvo, indicando uma compensação para manter a precisão em tarefas cognitivamente exigentes (Ozen, Fernandes, 2012).

Estudo conduzido por Cardoso *et al*. (2019) indica que pacientes com TCE leve apresentam déficits cognitivos significativos na fase aguda, especialmente em memória episódica e funções executivas, em comparação com controles saudáveis. Além disso, observou-se que fatores como idade e anos de escolaridade influenciam o desempenho cognitivo, sugerindo um papel protetor da educação (Cardoso *et al*., 2019).

Outro estudo de caso exploratório realizado por Gentil e Pereira (2014) observou dissociações entre os processamentos discursivo e executivo em um paciente pós-TCE leve. O paciente apresentou dificuldades maiores em tarefas que exigiam alta complexidade executiva, como velocidade de processamento, inibição e planejamento. Em contrapartida, o desempenho em testes de funções executivas não especializadas foi satisfatório. A análise qualitativa do discurso mostrou características de tangencialidade e desorganização, embora não suficientes para serem consideradas déficits significativos. Esses achados sugerem que a linguagem pode compensar déficits cognitivos em tarefas que exigem mais habilidades comunicativas, confirmando a presença de disfunção executiva predominante em tarefas de alta complexidade (Gentil, Pereira, 2014).

Portanto, é essencial a utilização de avaliações neuropsicológicas abrangentes que considerem habilidades linguísticas, cognitivas, comunicativas, sociais e emocionais para entender melhor o perfil cognitivo-comunicativo de pacientes pós-TCE. No entanto, os estudos sobre TCE leve e seus impactos nas funções executivas e na memória de trabalho ainda apresentam diversas limitações. Uma das principais limitações é a heterogeneidade das amostras estudadas, que pode incluir variáveis como idade, sexo, nível educacional e a gravidade da lesão (Kumar, *et al.*, 2013; Ivanisevic, *et al.*, 2021).

Apesar dessas limitações, a pesquisa sobre os impactos do TCE leve na memória de trabalho é essencial para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas

eficazes. Intervenções que visam fortalecer as funções executivas e a memória de trabalho, como programas de reabilitação cognitiva, podem ajudar os pacientes a recuperar essas habilidades e melhorar sua qualidade de vida (Mavroudis, 2024).

2.8 Biomarcadores no Traumatismo Cranioencefálico

Indivíduos que sofrem TCE leve, com pontuação na Escala de Coma de Glasgow entre 13 e 15, estão em risco de hemorragia intracraniana e lesão axonal difusa (Stein, *et al.*, 2010). Estudos recentes indicam que uma parcela significativa desses indivíduos pode desenvolver alterações cognitivas, comportamentais e neuropsiquiátricas, incluindo sintomas de ansiedade e depressão, até um mês após o trauma (Silva, 2022). A lesão axonal difusa (DAI), também conhecida como lesão axonal traumática (TAI), é uma consequência neuropatológica comum no TCE e pode ocorrer tanto em casos graves quanto leves, sendo frequentemente associada a acidentes que envolvem aceleração e desaceleração rápidas, como os acidentes de veículos motorizados (Martins, 2019). O DAI/TAI envolve danos diretos ao citoesqueleto axonal, levando a disfunções no transporte intracelular e à degradação proteica, resultando em lesão axonal (Johnson, *et al.*, 2013). A DAI envolve danos diretos ao citoesqueleto axonal, levando a disfunções no transporte intracelular e à degradação proteica (Martins, 2019). Desequilíbrios iônicos, causados pelo efluxo de potássio e influxo de sódio, provocam a entrada de cálcio nas células, levando a danos mitocondriais e comprometendo o metabolismo oxidativo, o que resulta na produção de lactato (Braga Carneiro, *et al.*, 2024). Além disso, há evidências de alterações em biomarcadores séricos inflamatórios, neuronais e de dano vascular em pacientes com TCE leve, sugerindo uma associação entre essas alterações e sintomas como impulsividade, ansiedade e depressão (Silva, 2022; Cardoso *et al,* 2019).

Apesar das consequências neurofisiológicas graves, as ferramentas diagnósticas e prognósticas para a estratificação de risco de pacientes com TCE leve ainda são limitadas nas fases iniciais da lesão. Diferente de outras doenças*,* onde biomarcadores sanguíneos são amplamente utilizados para guiar o diagnóstico e o tratamento, como na isquemia miocárdica ou na disfunção renal, não há exames rápidos e definitivos para diagnosticar o TCE (Papa, Edwards, Ramia, 2015).

No entanto, nas últimas décadas, houve um aumento de estudos investigando biomarcadores como uma ferramenta potencial para auxiliar no diagnóstico e prognóstico do TCE leve, complementando as avaliações cognitivas e comportamentais que refletem alterações no funcionamento cerebral (Kanefsky, *et al.*, 2019; Shetty, *et al.*, 2019; Sun, *et al.*, 2019; Zetterberg, Blennow, 2016). Esses biomarcadores são moléculas mensuráveis em fluidos biológicos que estão associadas a processos fisiológicos ou patológicos que ocorrem em células vivas ou organismos (Zetterberg, Blennow, 2016). No contexto agudo do TCE leve, os biomarcadores podem ajudar a identificar lesões intracranianas que requerem exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC), ou a diagnosticar casos de TCE leve que podem não apresentar alterações na TC (Gan, *et al.*, 2019; Zetterberg, Blennow, 2016).

Gan, *et al.* (2019) identificaram vários biomarcadores séricos que têm importância clínica em três diferentes situações no TCE leve: detecção de concussão no estágio agudo, predição de lesões intracranianas e previsão do atraso na recuperação dos sintomas pós-TCE. Para a detecção de concussão, quatro painéis de biomarcadores apresentaram excelentes resultados, com uma área sob a curva (AUC) superior a 0.9. Esses painéis incluíam: copeptina, galectina-3 e metaloproteinase 9 (MMP9); proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e UCH-L1; um painel de 10 metabólitos e outro de 17 metabólitos. Além disso, biomarcadores como creatina quinase tipo B (CKBB), galectina-3, MMP-9 e ocludina também se destacaram como bons preditores, com AUC entre 0.80 e 0.89. Para a detecção de lesões intracranianas, biomarcadores como fosfo-tau (P-tau) e a razão P-tau/total tau, além de painéis que incluíam GFAP, UCH-L1 e outros marcadores inflamatórios, também apresentaram bom desempenho preditivo. Por fim, para prever o atraso na recuperação, biomarcadores como grelina, glicose e neurofilamento de cadeia leve (NFL) mostraram-se promissores, com capacidade de detectar déficits cognitivos persistentes.

Clarke, *et al.* (2021) avaliaram os níveis de biomarcadores neuronais como GFAP, NFL e proteína tau em uma amostra de 207 pacientes com TCE leve, comparando-os com 136 controles (ortopédicos e comunitários). Os tempos de avaliação variaram de 24 horas a até 12 meses após o trauma. Os níveis de GFAP e tau estavam significativamente elevados em até 24 horas após o trauma, sendo o

GFAP o mais discriminante, com uma AUC de 0.92. Os níveis de GFAP permaneceram elevados até 72 horas, retornando aos níveis normais após duas semanas. Em contraste, os níveis de NFL foram significativamente elevados duas semanas após o trauma e permaneceram altos por até três meses, voltando ao normal apenas 12 meses após o TCE. Esses dados sugerem que GFAP e tau podem ser marcadores de lesão primária, enquanto o NFL reflete lesões secundárias.

Chaban, *et al.* (2020) investigaram alterações nos níveis plasmáticos de citocinas em pacientes com TCE leve ao longo de 12 meses após a lesão. O estudo identificou níveis elevados de marcadores inflamatórios como interferon-gama, interleucina-8, proteína inflamatória de macrófagos 1-beta (MIP-1 beta) e fator de necrose tumoral (TNF) em até 12 meses após o TCE. Esses resultados indicam que processos inflamatórios podem persistir por longos períodos após o trauma. Vedantam, *et al.* (2021) corroboraram esses achados ao observar reduções significativas nos níveis de IL-1 beta, IL-4, IL-6 e IFN-gama entre 24 horas e seis meses após o TCE, sugerindo que as citocinas inflamatórias desempenham um papel importante na recuperação e podem estar associadas a sintomas pós-concussivos mais graves.

Biomarcadores inflamatórios, como IL-2 e IL-6, também mostraram correlação com piores desempenhos em testes cognitivos, como a tarefa Stroop, aos seis meses após o trauma, sugerindo que esses marcadores podem ajudar a identificar pacientes com maior risco de déficits cognitivos a longo prazo. Dessa forma, além de serem ferramentas diagnósticas e prognósticas importantes, os biomarcadores inflamatórios podem oferecer uma janela para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do TCE leve e suas consequências cognitivas (Chaban, 2020).

Ao longo das últimas décadas, o avanço no conhecimento sobre biomarcadores tem ampliado as possibilidades de manejo clínico do TCE leve. No entanto, é necessário continuar investigando a aplicabilidade desses marcadores em ambientes clínicos, especialmente na detecção precoce de lesões cerebrais sutis e na previsão de déficits cognitivos a longo prazo. A identificação de biomarcadores confiáveis e acessíveis pode transformar o diagnóstico e tratamento do TCE leve, possibilitando intervenções mais eficazes e personalizadas (Papa, Edwards, Ramia, 2015).

2.9 Copeptina no TCE

O TCE apresenta desafios significativos no tratamento clínico, sendo crucial a busca por biomarcadores que possam avaliar com precisão a gravidade do trauma e prever as repercussões do trauma nos pacientes (Săcărescu, Pleșca, Turliuc, 2024). Entre as moléculas de interesse, a copeptina tem se destacado como um biomarcador promissor.

A copeptina, um peptídeo constituído por 39 aminoácidos, é secretada pelo lobo posterior da hipófise em resposta a estímulos osmóticos e não osmóticos (Sarkarinejad, *et al*., 2023). Ela tem emergido como um importante biomarcador devido à sua estabilidade no plasma e sua relação direta com os níveis de vasopressina (AVP). A copeptina, derivada da provasopressina, é liberada juntamente com a vasopressina pela neuro-hipófise, desempenhando um papel essencial na regulação do equilíbrio hídrico e na resposta ao estresse (Katan, Müller, Christ-Crain, 2008). A vasopressina, conhecida também como hormônio antidiurético, é vital para a homeostase cardiovascular e a regulação do volume sanguíneo, além de ser um importante mediador da resposta ao estresse pelo eixo HPA.

Durante o TCE, seja em situações de estresse agudo ou crônico, há um aumento significativo na liberação de vasopressina e copeptina. A resposta neuroendócrina ao TCE envolve a ativação do eixo HPA, o que resulta na liberação de hormônios de estresse, como cortisol e vasopressina, afetando significativamente o funcionamento neurológico e cognitivo a longo prazo (Jeon, *et al*., 2022; Lin, *et al*., 2013).

Há evidências que níveis elevados de copeptina estão fortemente associados a desfechos neurológicos negativos e maior mortalidade em pacientes com TCE. Um estudo com pacientes pediátricos que sofreram TCE grave revelou que níveis elevados de copeptina foram preditores independentes de mortalidade e desfechos desfavoráveis após seis meses, com correlação significativa com a Escala de Coma de Glasgow (Lin, *et al*., 2013). Em adultos com TCE moderado, níveis elevados de copeptina mensurados nas primeiras 24 horas após o trauma também se correlacionaram com piores desfechos neurológicos após seis meses (Jeon, *et al*.,

2022). Esses dados reforçam a ideia de que a copeptina pode ser um marcador prognóstico útil no TCE

Embora a maioria dos estudos foque no papel da copeptina como um indicador de gravidade e prognóstico em TCE, ela também está sendo investigada em relação à sua influência nas funções executivas após o TCE. O TCE pode comprometer essas funções, tanto por lesão direta ao tecido cerebral quanto pela resposta inflamatória subsequente, exacerbada por desequilíbrios neuroendócrinos (Papa, Edwards, Ramia, 2015). Em particular, um estudo indicou que níveis elevados de copeptina estavam associados a déficits cognitivos persistentes, como o comprometimento das funções executivas, sugerindo que ela pode ser um indicador de disfunção cognitiva após o TCE (Dong, *et al*., 2011).

O uso de biomarcadores como a copeptina para monitorar a função neuroendócrina e prever desfechos cognitivos em pacientes com TCE é uma área de grande interesse clínico. A capacidade de identificar rapidamente pacientes com maior risco de comprometimento cognitivo pode guiar intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas, melhorando os resultados a longo prazo. A integração de medidas neuropsicológicas, como o teste de span de dígitos, com biomarcadores séricos pode proporcionar uma abordagem mais abrangente para a avaliação e o manejo do TCE (Choi, *et al*., 2017).

Em suma, a copeptina tem se mostrado um marcador promissor na avaliação prognóstica do TCE, com potencial para informar a gravidade da lesão e prever desfechos clínicos. Sua relação com a resposta ao estresse e à função neuroendócrina destaca sua relevância no contexto das funções executivas, tornando-a uma ferramenta valiosa para a avaliação de pacientes com lesões cerebrais traumáticas. O avanço contínuo na pesquisa sobre marcadores pode transformar a abordagem clínica do TCE, permitindo diagnósticos mais precisos e tratamentos direcionados.

3. JUSTIFICATIVA

O TCE leve representa uma condição neurológica complexa e frequentemente subestimada em sua gravidade devido à ausência de alterações estruturais detectáveis por exames de imagem convencionais. Apesar de ser considerado "leve", essa forma de TCE pode acarretar déficits significativos e persistentes nas funções executivas, como memória de trabalho, planejamento e tomada de decisão, impactando diretamente a qualidade de vida dos pacientes (Belanger *et al.,* 2005; Theadom *et al*., 2016; Cardoso *et al,* 2019).

Estudos recentes sugerem que níveis elevados de copeptina, um biomarcador derivado da provasopressina, estão fortemente associados a desfechos neurológicos desfavoráveis em pacientes com TCE. Esses desfechos incluem déficits cognitivos prolongados, exacerbação de processos inflamatórios e alterações na resposta neuroendócrina, que podem agravar o comprometimento funcional e neuropsicológico a longo prazo. A copeptina reflete a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que desempenha um papel central na resposta ao estresse, sendo sua liberação prolongada associada a alterações neuroquímicas que comprometem as funções executivas, incluindo controle inibitório e flexibilidade cognitiva (Papa, Edwards, Ramia, 2015).

Apesar do crescente interesse na utilização de biomarcadores na prática clínica, a literatura de forma geral ainda apresenta uma lacuna significativa quanto ao estudo da copeptina no manejo do TCE leve, especialmente em relação às consequências neuropsicológicas e à relação direta entre seus níveis séricos e as alterações funcionais e coginitivas secundárias ao trauma. A maioria dos estudos concentra-se nos desfechos físicos e estruturais, negligenciando o impacto cognitivo e comportamental dessa condição (Cardoso *et al*., 2019; Ozen; Fernandes, 2012).

A originalidade deste estudo reside na investigação pioneira da relação entre os níveis séricos de copeptina e a avaliação de desempenho em memória de trabalho em pacientes com TCE leve. Utilizando abordagens que integram a dosagem de biomarcadores e avaliações neuropsicológicas detalhadas, esta pesquisa busca

preencher essa lacuna, oferecendo novas bases para intervenções terapêuticas personalizadas e mais eficazes. No Brasil, onde o TCE é uma questão de saúde pública, com alta prevalência em adultos jovens e economicamente ativos (Magalhães, *et al*., 2022), este estudo tem o potencial de subsidiar estratégias diagnósticas mais precisas e políticas públicas voltadas para o manejo dessa condição.

Portanto, a relevância deste trabalho reside não apenas no avanço do conhecimento científico sobre a fisiopatologia do TCE leve, mas também no seu potencial, de contribuir futuramente, para nortear tomadas de decisão na prática clínica. A inclusão da copeptina como marcador diagnóstico e/ou prognóstico pode influenciar o manejo clínico, permitindo diagnósticos precoces, intervenções direcionadas e o monitoramento longitudinal de pacientes com maior risco de disfunção cognitiva, aumentando assim o sucesso das reabilitações propostas.

4. HIPÓTESE

A hipótese desta pesquisa é que níveis séricos elevados de copeptina estão significativamente associados a alterações de desempenho na memória de trabalho, em indivíduos com TCE leve.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é investigar uma possível associação entre os níveis séricos de copeptina e as alterações de desempenho na memória de trabalho, em indivíduos que sofreram TCE leve.

5.2 Objetivos Específicos

- Realizar a caracterização sociodemográfica da população vítima de TCE leve admitida no Hospital João XXIII, em Belo Horizonte-MG.
- Avaliar a memória de trabalho dos pacientes com TCE leve utilizando testes neuropsicológicos, comparando os resultados com um grupo controle saudável, pareado por sexo e idade.
- Quantificar os níveis séricos de copeptina em pacientes com TCE leve, utilizando métodos laboratoriais padronizados.
- Investigar a associação entre níveis de copeptina e desempenho em testes de memória de trabalho em dois momentos após o TCE leve (24 horas e 30 dias),
- Determinar o valor prognóstico da copeptina em relação às disfunções cognitivas pós-TCE leve.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo longitudinal, realizado no período 24 horas após TCE leve e follow up em até 30 dias pós trauma. O objetivo foi investigar parâmetros clínicos, neuropsicológicos relacionados a memória de trabalho e níveis séricos de copeptina em uma amostra específica de pacientes com TCE leve. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e pela Comissão de Ética da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), sob o número de protocolo CAAE: 49623015.0.0000.5149.

6.2 Sujeitos da pesquisa

Para a realização do presente estudo foram selecionados pacientes que deram entrada no pronto atendimento de neurologia do Hospital João XXIII classificados com TCE com idade entre 18 e 65 anos (n=23). Foram incluídos na pesquisa pacientes com pontuação de 13 a 15 na Escala de Coma de Glasgow (TCE leve) à admissão hospitalar e que se encontravam em fase aguda do trauma (dentro das primeiras 24 horas). Os participantes concordaram em participar voluntariamente e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A avaliação cognitivo-comportamental foi realizada no ambulatório do Hospital João XXIII na fase aguda do trauma (dentro das primeiras 24 horas), e no Laboratório Interdisciplinar de Investigações Médicas (LIIM) da Faculdade de Medicina da UFMG, em até um mês pós-TCE. É importante destacar que o Hospital João XXIII, localizado em Belo Horizonte e integrante da FHEMIG, é reconhecido como um dos maiores prontos-socorros da América Latina e uma referência nacional no atendimento a politraumatizados. Anualmente, a unidade realiza mais de 80 mil atendimentos, dos

quais cerca de 8 mil envolvem vítimas de acidentes de trânsito, uma das principais causas de TCE.

Os critérios de exclusão para esses pacientes incluíram presença de lesão penetrante, fratura de crânio, diagnóstico de epilepsia, histórico prévio de TCE moderado ou grave, neurocirurgia, neoplasia, demência, doença neurodegenerativa, doenças autoimunes, gravidez, uso crônico de álcool e substâncias ilícitas, pertencer à população carcerária ou de rua.

Para o grupo controle deste estudo, foram incluídos participantes da comunidade com idade entre 18 e 65 anos, sem histórico de TCE moderado ou grave, e que não sofreram TCE leve nos últimos cinco anos. Os participantes do grupo controle seguiram os mesmos critérios de exclusão adotados para o grupo clínico.

6.3 Ficha de Pesquisa de Dados Sociodemográficos

Os dados sociodemográficos dos sujeitos foram coletados no pronto atendimento do Hospital João XXIII, em até 24 horas após o TCE. Essa coleta incluiu informações detalhadas sobre idade, sexo, escolaridade, estado civil e procedência dos pacientes.

6.4 Instrumentos

A avaliação cognitivo-comportamental foi realizada inicialmente no ambulatório do próprio Hospital João XXIII e no Laboratório Interdisciplinar de Investigações Médicas (LIIM) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), mediante agendamento até um mês após o TCE leve. Esta abordagem permitiu uma caracterização abrangente dos participantes, essencial para

a análise dos impactos do TCE e a avaliação das alterações cognitivas e comportamentais observadas nos pacientes. Dentre os instrumentos utilizados, estão:

- Entrevista semipadronizada para coleta de dados sociodemográficos.
- Mini-exame do estado mental – MEEM (Brucki *et al*., 2003; Folstein *et al*., 1975): É um instrumento de rastreio que permite a avaliação do status cognitivo geral do paciente. Apresenta tarefas que avaliam a orientação temporal e espacial, memória, atenção, nomeação de objetos, capacidade de obedecer a ordens verbais e escritas, além de realização de cópia de desenho e escrita de frase.
- Teste de Span de Dígitos (Figueiredo, 2007): Este teste avalia a capacidade de atenção e memória de trabalho. É composto por duas tarefas: na primeira, o participante deve repetir uma sequência de números na ordem direta, e na segunda, na ordem inversa.

O teste de span de dígitos é amplamente utilizado para avaliar a capacidade da memória de trabalho e de curto prazo. Durante o teste, uma série de dígitos é lida para o participante, que deve então repetir os dígitos na mesma ordem ou na ordem inversa. Este teste é utilizado em diversas aplicações, incluindo avaliações neuropsicológicas para identificar comprometimentos cognitivos, validar esforços em testes de desempenho, e diagnosticar possíveis patologias cerebrais. A sua eficácia reside na capacidade de medir a atenção, concentração e a habilidade de manipular informações em curto prazo (Simons, *et al*., 2023; Green, *et al*., 2023; Fox, *et al*., 2023), funções essenciais da memória de trabalho.

Na ordem direta o teste avalia a capacidade de armazenamento do indivíduo, que repete uma sequência de números que começa com dois dígitos e aumenta progressivamente até oito dígitos. A execução do teste na ordem direta está particularmente relacionada ao circuito fonológico, envolvendo apenas o armazenamento passivo e temporário de material baseado na fala, com baixa demanda do sistema executivo central. Por outro lado, a ordem inversa é mais complexa por exigir a manipulação da memória operacional, ou memória de trabalho, associada ao funcionamento executivo central. Ambas as tarefas envolvem a repetição de uma sequência de número apresentados, no entanto a ordem inversa

envolve a ativação do controle atencional responsável por estratégias de seleção, controle e coordenação dos processos envolvidos no armazenamento de curto prazo, exigindo a armazenagem e o processamento simultâneo da informação. Assim, as duas modalidades do teste envolvem diferentes processos cognitivos (Figueiredo e Nascimento, 2007).

Além desses testes, a coleta de sangue periférico dos participantes foi realizada logo após as avaliações neuropsicológicas descritas no estudo. O procedimento de coleta foi realizado por punção venosa utilizando tubos a vácuo, e foi repetido no período de até 30 dias após o TCE leve. O processamento do sangue para obtenção de soro ocorreu em até 3 horas após a coleta. Os tubos contendo o sangue foram centrifugados por 10 minutos a uma temperatura de 4°C, com uma velocidade de 3.000 rotações por minuto. As alíquotas de soro resultantes foram então armazenadas a uma temperatura de -80°C até o momento da análise.

Os níveis séricos de copeptina e do sistema renina-angiotensina, incluindo angiotensina I, angiotensina II, enzima conversora de angiotensina e enzima conversora de angiotensina 2, foram dosados utilizando o método Elisa (MyBioSource, CA, USA).

Estes instrumentos foram fundamentais para a avaliação abrangente dos déficits cognitivos, comportamentais e dos níveis séricos de copeptina em pacientes com TCE leve, permitindo uma análise detalhada das alterações associadas à lesão.

6.5 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada por meio do programa estatístico R, versão 4.4.2, amplamente utilizado para análises estatísticas (R Core Team, 2023). Os dados foram apresentados de forma descritiva, utilizando medidas de tendência central como média, desvio padrão, mediana e percentis 25 e 75. Todas as variáveis foram testadas através do teste de Shapiro-Wilk para distribuição normal. Os dados foram analisados

pelos testes ANOVA nos casos de distribuição paramétricas e teste Kruskal-Wallis, nos casos de distribuições não-paramétrica para as variáveis. Também foi utilizado o teste post hoc de Tukey para avaliar a diferença entre as médias dos grupos para a variável copeptina.

Para investigar associações entre os níveis séricos de copeptina e as alterações neuropsicológicas observadas nos pacientes com TCE leve, foram utilizados diferentes testes estatísticos, conforme a natureza das variáveis e as comparações pretendidas. O teste t de Student foi utilizado para comparar as médias das variáveis entre os grupos quando a distribuição era normal, enquanto o teste de Wilcoxon foi aplicado em casos de distribuição não paramétrica. Esses testes foram trabalhados para avaliar se havia diferenças estatisticamente significativas entre os desempenhos neuropsicológicos nos diferentes momentos da avaliação (24 horas e 30 dias após o trauma).

Além disso, para explorar a relação entre os níveis de copeptina e o desempenho nos testes de memória de trabalho, foram realizados testes de inspeção da Pearson. A escolha desse teste deve-se ao fato de ser uma medida robusta para avaliar a relação linear entre duas variáveis contínuas.

Análises de regressão linear foram conduzidas para examinar a relação dos níveis séricos de copeptina sobre o desempenho nos testes neuropsicológicos. O modelo de regressão linear simples foi aplicado para avaliar se os níveis de copeptina em 24 horas poderia prever o desempenho nos testes neuropsicológicos aos 30 dias, considerando o impacto possível do biomarcador na resposta neurocognitiva. Todos os testes estatísticos foram realizados considerando o nível de significância fixado em 0,05.

7. RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas e clínicas do grupo controle, composto por 19 participantes e do grupo de pacientes, composta por 23 indivíduos com TCE leve. A amostra dos pacientes foi composta principalmente por homens (52,2%) com média de idade de 35,3 anos (DP = 8,17), variando de 24 a 52 anos. Quanto ao estado civil, 43,5% dos pacientes eram solteiros e 43,5% eram casados ou viviam em união estável. Em relação à auto declaração racial, a maioria (52,2%) era de pessoas negras. Quanto à escolaridade, a maioria dos pacientes (34,8%) declarou não ter concluído o ensino médio, seguido de 30,4% dos pacientes que concluíram o ensino médio. A maioria dos pacientes (87,0%) apresentou pontuação 15 na ECG e 52,2% dos pacientes apresentaram perda de consciência nas primeiras 24 horas pós TCE. A maioria dos pacientes (52,2%) relatou já ter sofrido TCE prévio.

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas de pacientes com TCE leve e do grupo controle.

	Pacientes		**Controle**		
	N	**%**	**N**	**%**	**p-valor**
SEXO					
Masculino	12	52.2	8	42.1	0,551
Feminino	11	47.8	11	57.9	0,551
ESTADO CIVIL					
Solteiro	10	43.5			
Casado / União Estável	10	43.5			
Divorciado	2	8.7			
Viúvo	1	4.3			
RAÇA					
Branco	3	13.0			
Pardo	8	34.8			
Negro	12	52.2			
ESCOLARIDADE					
Ens. Fund. Incompleto	1	4.3	4	21.0	0,158
Ens. Fund. Completo	4	17.5	1	5.3	0,356
Ens. Médio Incompleto	8	34.8	0	0	0,004
Ens. Médio Completo	7	30.4	5	26.3	1,000
Superior Incompleto	1	4.3	6	31.6	0,034
Superior Completo	2	8.7	3	15.8	0,644
PONTUAÇÃO NA ECG					
13	2	8.7			
14	1	4.3			
15	20	87.0			
PERDA DE CONSCIÊNCIA					
Sim	12	52.2			
Não	10	43.5			
Desconhecido	1	4.3			
TCE LEVE PRÉVIO					
Sim	11	47.8	4	21.0	0,108
Não	12	52.2	15	79.0	0,108

ECG, Escala de Coma de Glasgow; TCE. Traumatismo Cranioencefálico.

Na amostra do grupo controle, a maioria dos participantes era do sexo feminino (57,9%), com os homens representando 42,1% da amostra, com média de idade de 38,2 anos (DP = 12,45), variando de 19 a 55 anos. Em relação à escolaridade, 31,6% dos participantes possuíam ensino superior incompleto, sendo a maior proporção do grupo, seguidos por 26,3% que concluíram o ensino médio. Cerca de 21,0% não concluíram o ensino fundamental, enquanto 15,8% completaram o ensino superior e 5,3% completaram o ensino fundamental. Nenhum participante tinha o ensino médio incompleto.

No que se refere ao histórico de TCE, a maior parte dos indivíduos (79,0%) relatou não ter histórico de TCE, enquanto 21,0% indicaram ter sofrido TCE leve anteriormente.

A análise de pareamento indicou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao sexo (p=0,5512) e idade (p=0,3762), garantindo uma comparabilidade entre os grupos.

Quanto aos níveis séricos de copeptina, estes foram analisados nos três grupos de forma distinta: participantes sem TCE, denominados como grupo CONTROLE; participantes com TCE avaliados 24 horas após o evento, identificados como TCE 24H; e participantes com TCE avaliados 30 dias após o evento, categorizados como TCE 30D. A análise dos dados demonstrou que estes apresentaram distribuição normal, conforme confirmado pelo teste de Shapiro-Wilk, o que permitiu a utilização de uma ANOVA simples para as comparações, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2 - Comparação das médias de copeptina entre os grupos usando ANOVA.

	TCE 24H (n =23)	**TCE 30D (n =23)**	**CONTROLE (n =19)**	**p-valor**
Copeptina	58.711 (46.6 − 70.9)	73.069 (66.9 − 79.3)	56.419 (48.1 − 64.8)	**<0.001**

Os resultados dessas análises revelaram diferenças significativas entre as médias, levando à rejeição da hipótese nula de igualdade entre os grupos. Isso sugere que, pelo menos, uma das médias dos níveis de copeptina é significativamente diferente das demais, como pode ser observado pelo p-valor de 0.001, sendo possível dizer que pelo menos um dos grupos apresenta diferença significativa em relação aos

demais, por isso optou-se por realizar um teste post hoc de Tukey para avaliar a diferença entre as médias dos três grupos, conforme observado na tabela 3.

Tabela 3 - Resultados do teste post hoc de Tukey para avaliar a diferença entre as médias dos três grupos, para a variável copeptina.

	Diferença	IC 95%	p-valor
TCE 24H - CONTROLE	-2,1627	[-11.8796 ; 7.5542]	0,8547
TCE 30D - CONTROLE	14,5506	[4.8337 ; 24.2675]	**0,0018**
TCE 30D - TCE 24H	16,7133	[7.4707 ; 25.9559]	**0,0002**

Os achados apresentados reforçam que os níveis de copeptina no grupo TCE 30D são significativamente maiores em comparação aos outros grupos, indicando uma resposta prolongada ao TCE. O teste post hoc de Tukey confirma essa diferença, especialmente entre TCE 30D e Controle (p = 0,0018), bem como entre TCE 30D e TCE 24H (p = 0,0002). Essa elevação sustentada sugere processos fisiopatológicos continuados ou adaptativos.

Os níveis de copeptina em 24 horas apresentaram-se ligeiramente inferiores aos do controle. Já no grupo TCE 30D, houve um aumento substancial nos níveis de copeptina em relação aos dois outros grupos.

7.1 Análise dos resultados do teste de memória de trabalho

No que se refere à avaliação da memória de trabalho dos pacientes e grupo controle, as análises são apresentadas na tabela 4, onde podemos observar mediana (percentis 25 e 75) e p-valor.

Tabela 4 - Comparação das médias dos resultados do teste Span de Dígitos entre os grupos, usando Kruskal-Wallis.

	TCE 24H (n =23)	TCE 30D (n =23)	CONTROLE (n =19)	p-valor
Dígitos direta acertos	6 (4.2 − 7.8)	7 (5.5 − 8.5)	7 (5.8 − 8.2)	**0.5566**
Dígitos direta span	5 (4 − 6)	5 (4 − 6)	5 (4 − 6)	**0.5533**
Dígitos direta total	30 (14.5 − 45.5)	35 (20 − 50)	35 (21.5 − 48.5)	**0.5894**
Dígitos inversa acertos	4 (3.5 − 4.5)	4 (3 − 5)	5 (4 − 6)	**0.1114**
Dígitos inversa span	3 (2.5 − 3.5)	4 (3 − 5)	4 (3.2 − 4.8)	**0.1897**
Dígitos inversa total	12 (8.5 − 15.5)	16 (7 − 25)	20 (12.5 − 27.5)	**0.1288**

Nenhum dos grupos analisados passou no teste de Shapiro-Wilk para normalidade, diante disso, optou-se por utilizar o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, que é adequado para comparar as medianas de grupos independentes sem pressupor normalidade ou homocedasticidade dos dados, garantindo uma análise estatística mais robusta e confiável.

Conforme os resultados apresentados na Tabela 4, o teste de Kruskal-Wallis revelou que não há evidências estatisticamente significativas entre as médias dos grupos analisados. Esses achados sugerem que os grupos apresentam comportamento semelhante em relação aos resultados obtidos nos testes de memória de trabalho.

7.2 Correlação entre níveis de copeptina e acertos no teste Span de Dígitos

No que se refere à associação entre níveis de copeptina e desempenho em testes de memória de trabalho em dois momentos tanto para indivíduos controle, quando para pacientes (24H e 30D), foram realizados testes de correlação padrão (teste de correlação de Pearson).

Tabela 5 - Testes de correlação de Pearson, comparando a variável copeptina com cada um dos testes, para cada um dos grupos.

	Dígitos direta acertos	**Dígitos direta span**	**Dígitos direta total**
TCE 24H	-0.109 (p-valor = 0.6204)	-0.0919 (p-valor = 0.6767)	-0.0997 (p-valor = 0.651)
TCE 30D	-0.3786 (p-valor = 0.0749)	-0.3221 (p-valor = 0.1339)	-0.362 (p-valor = 0.0896)
CONTROLE	-0.023 (p-valor = 0.9256)	-0.0563 (p-valor = 0.8189)	-0.0243 (p-valor = 0.9214)

	Dígitos inversa acertos	**Dígitos inversa span**	**Dígitos inversa total**
TCE 24H	-0.2777 (p-valor = 0.1995)	-0.3618 (p-valor = 0.0898)	-0.2471 (p-valor = 0.2557)
TCE 30D	-0.3092 (p-valor = 0.1511)	-0.2193 (p-valor = 0.3147)	-0.2351 (p-valor = 0.2801)
CONTROLE	0.0565 (p-valor = 0.8181)	0.0922 (p-valor = 0.7074)	0.0512 (p-valor = 0.835)

Os dados apresentados reforçam que não há uma correlação significativa entre os níveis de copeptina e os parâmetros avaliados no teste Span de ígitos. Os coeficientes de correlação para os grupos TCE 24H e TCE 30D apresentam valores baixos, todos com p-valores acima do limiar de significância estatística ($p > 0,05$), sugerindo a inexistência de uma relação direta. No grupo controle, os coeficientes são

ainda mais próximos de zero, reforçando a ausência de qualquer tendência associativa (tabela 5).

Também foi feita uma comparação das médias obtidas pelos pacientes no momento agudo do trauma e após 30 dias, bem como da variação de concentração de copeptina, para investigar diferenças significativas, conforme apresentado na tabela 6.

Tabela 6 - Comparação das médias entre antes e depois do paciente, usando t-Student ou Wilcoxon.

	TCE 24H (n =23)	TCE 30D (n =23)	p-valor
Dígitos direta acertos	6 (4.2 − 7.8)	7 (5.5 − 8.5)	0.3347 (b)
Dígitos direta span	5 (4 − 6)	5 (4 − 6)	0.3171 (b)
Dígitos direta total	30 (14.5 − 45.5)	35 (20 − 50)	0.342 (b)
Dígitos inversa acertos	4 (3.5 − 4.5)	4 (3 − 5)	0.0727 (b)
Dígitos inversa span	3 (2.5 − 3.5)	4 (3 − 5)	0.1263 (b)
Dígitos inversa total	12 (8.5 − 15.5)	16 (7 − 25)	0.0885 (b)
Copeptina	58.711 (46.6 − 70.9)	73.069 (66.9 − 79.3)	**<0.001 (a)**

Obs: As células contêm o valor da mediana, e dentro dos parênteses os valores dos percentis 25 e 75.
Em relação ao p-valor, (a) significa que foi realizado o teste t-Student padrão, e (b) significa que foi realizado o teste de Wilcoxon.

Complementando a tabela acima, foi realizado também o teste de correlação de Pearson entre as diferenças de copeptina e a diferença no número de acertos de cada paciente (tabela 7).

Tabela 7 - Testes de correlação de Pearson entre a diferença de copeptina e diferença no número de acertos em cada teste.

	Correlação de Pearson	p-valor
Dígitos direta acertos	0,0035	**0,9872**
Dígitos direta span	0,0613	**0,7812**
Dígitos direta total	0,0269	**0,9029**
Dígitos inversa acertos	-0,2187	**0,316**
Dígitos inversa span	-0,2112	**0,3334**
Dígitos inversa total	-0,1647	**0,4526**

Esses resultados indicam que os níveis de copeptina, embora elevados em alguns contextos pós-trauma, não se traduzem em alterações mensuráveis na memória de trabalho.

7.3 Análises de regressão linear e correlação entre os níveis de copeptina e o desempenho nos testes Span de Dígitos

Os resultados das análises de regressão linear e correlação entre os níveis de copeptina e o desempenho nos testes Span de dígitos indicaram, de maneira geral, ausência de associações estatisticamente significativas, independentemente do grupo ou momento avaliado.

Tabela 8 - Regressão linear entre copeptina e desempenho nos testes de span de dígitos do grupo controle

Termo	Estimativa	Erro Padrão	Estatística t	p-valor
Dígitos direta acertos	1,546	8,305	0,186	0,855
Dígitos direta span	-14,684	15,518	-0,946	0,363
Dígitos direta total	0,723	1,030	0,702	0,496
Dígitos inversa acertos	6,397	13,659	0,468	0,648
Dígitos inversa span	12,618	15,040	0,839	0,418
Dígitos inversa total	-2,134	2,992	-0,713	0,489

R2	R2 Ajustado	Estatística F	p-valor F
0,101	-0,348	0,225	0,961

Como pode ser visto na tabela 8, a regressão linear realizada no grupo controle avaliou a relação entre os níveis de copeptina e o desempenho nos testes Span de dígitos nas ordens direta e inversa. O modelo apresentou baixa capacidade explicativa ($R^2 = 0,101$; R^2 ajustado = -0,348) e não foi globalmente significativo ($p = 0,961$). Nenhuma das variáveis preditoras analisadas mostrou associação estatisticamente relevante com o desempenho nos testes, indicando que os níveis de copeptina no grupo controle não estão relacionados às variáveis cognitivas avaliadas.

Tabela 9 - Regressão linear entre copeptina 24H e desempenho nos testes de span de dígitos do pacientes 24H

Termo	Estimativa	Erro Padrão	Estatística t	p-valor
Dígitos direta acertos	-2,663	9,390	-0,284	0,780
Dígitos direta span	2,130	15,926	0,134	0,895
Dígitos direta total	0,299	1,590	0,188	0,853
Dígitos inversa acertos	-2,098	10,875	-0,193	0,849
Dígitos inversa span	-11,601	9,143	-1,269	0,223
Dígitos inversa total	0,562	1,859	0,302	0,766

R2	R2 Ajustado	Estatística F	p-valor F
0,220	-0,072	0,754	0,616

Para os pacientes avaliados 24 horas após o evento inicial, o modelo apresentou uma capacidade explicativa moderada (R^2 = 0,220); contudo, o R^2 ajustado foi negativo (-0,072), sugerindo baixa adequação. Os resultados indicaram ausência de significância estatística tanto para os testes Span de dígitos na ordem direta quanto inversa. Assim, os níveis de copeptina aferidos nesse momento não se correlacionaram com o desempenho cognitivo dos pacientes (tabela 9).

Já a tabela 10 apresenta a análise referente aos níveis de copeptina e o desempenho nos testes Span de dígitos 30 dias após o evento, o modelo apresentou um R^2 de 0,335 e R^2 ajustado de 0,086, sugerindo uma capacidade explicativa limitada.

Tabela 10 - Regressão linear entre copeptina e desempenho nos testes de span de dígitos do pacientes 30D

Termo	Estimativa	Erro Padrão	Estatística t	p-valor
Dígitos direta acertos	-0,669	5,682	-0,118	0,908
Dígitos direta span	5,790	7,372	0,785	0,444
Dígitos direta total	-0,378	0,755	-0,500	0,624
Dígitos inversa acertos	-10,649	5,626	-1,893	0,077
Dígitos inversa span	3,739	7,080	0,528	0,605
Dígitos inversa total	1,058	0,670	1,579	0,134

R2	R2 Ajustado	Estatística F	p-valor F
0,335	0,086	1,343	0,295

Na tabela 11, a análise considerando todos os participantes reforçou os resultados anteriores. O modelo globalmente não foi significativo (p = 0,901) e

apresentou baixa capacidade explicativa (R^2 = 0,036; R^2 ajustado = -0,064). Nenhuma das variáveis preditoras demonstrou relação estatisticamente relevante com o desempenho nos testes Span de dígitos, indicando que os níveis de copeptina não estão associados ao desempenho cognitivo na amostra combinada.

Tabela 11 - Regressão linear entre copeptina e desempenho nos testes de span de dígitos considerando todo o grupo (n=65)

Termo	Estimativa	Erro Padrão	Estatística t	p-valor
Dígitos direta acertos	-1,944	4,366	-0,445	0,658
Dígitos direta span	5,970	6,900	0,865	0,390
Dígitos direta total	-0,187	0,611	-0,306	0,761
Dígitos inversa acertos	-3,926	4,893	-0,802	0,426
Dígitos inversa span	-1,961	5,540	-0,354	0,725
Dígitos inversa total	0,650	0,680	0,957	0,342

R2	R2 Ajustado	Estatística F	p-valor F
0,036	-0,064	0,360	0,901

Por fim, tanto a regressão linear (Tabela 12) quanto os testes de correlação de Pearson (Tabela 13) confirmaram a ausência de associação significativa entre os níveis de copeptina aferidos 24 horas após o evento e o desempenho nos testes Span de dígitos realizados aos 30 dias. Os coeficientes de correlação foram baixos e os p-valores acima do limiar de significância em todas as variáveis analisadas, sugerindo que os níveis de copeptina não influenciam diretamente o desempenho cognitivo em longo prazo.

Tabela 12 - Regressão linear entre copeptina 24h e desempenho nos testes de span de dígitos 30d dos pacientes

Termo	Estimativa	Erro Padrão	Estatística t	p-valor
Dígitos direta acertos	-2,952	9,218	-0,320	0,753
Dígitos direta span	-0,697	11,960	-0,058	0,954
Dígitos direta total	0,334	1,226	0,272	0,789
Dígitos inversa acertos	-5,761	9,127	-0,631	0,537
Dígitos inversa span	8,436	11,486	0,734	0,473
Dígitos inversa total	-0,034	1,087	-0,032	0,975

R2	R2 Ajustado	Estatística F	p-valor F
0,063	-0,289	0,178	0,979

Tabela 13 - Testes de correlação de Pearson entre copeptina 24h e resultados testes 30D

	Correlação de Pearson	p-valor
Dígitos direta acertos	-0,128	0,560
Dígitos direta span	-0,101	0,648
Dígitos direta total	-0,126	0,567
Dígitos inversa acertos	-0,143	0,515
Dígitos inversa span	-0,083	0,707
Dígitos inversa total	-0,129	0,556

Os dados apresentados não demonstram uma relação significativa entre os níveis de copeptina e o número de acertos nos testes, tanto na modalidade direta quanto inversa, não apresentando correlação estatisticamente relevante com o desempenho cognitivo nas tarefas avaliadas.

8. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo indicaram um aumento significativo dos níveis séricos de copeptina nos pacientes com TCE leve 30 dias após o trauma, comparativamente às medidas realizadas 24 horas após o evento e ao grupo controle. Esse aumento sugere a manutenção de processos fisiopatológicos ou adaptações neuroendócrinas subsequentes ao trauma. No entanto, não foram encontradas correlações significativas entre os níveis elevados de copeptina e o desempenho na memória de trabalho avaliadas pelos testes neuropsicológicos.

O papel da copeptina em condições neurológicas tem sido amplamente investigado. Estudos anteriores demonstraram que níveis elevados desse biomarcador estão associados a desfechos adversos em condições como acidente vascular encefálico (AVE) e traumatismos cranianos graves. Lin *et al*. (2013) identificaram que a copeptina é um preditor independente de mortalidade em pacientes pediátricos com TCE grave, enquanto Dong *et al*. (2011) relataram associações entre níveis elevados de copeptina e comprometimento cognitivo em pacientes adultos com TCE grave. Embora esses dados reforcem o potencial da copeptina como marcador prognóstico, o presente estudo não encontrou evidências e impacto direto sobre a memória de trabalho em pacientes com TCE leve.

A comparação entre os grupos revelou diferenças importantes. Nos pacientes com TCE leve, os níveis de copeptina em 24 horas foram significativamente menores do que os do grupo controle. Em contrapartida, no grupo TCE 30D, observou-se um aumento expressivo nos níveis de copeptina em relação aos dois outros grupos, indicando um processo fisiopatológico contínuo e possivelmente adaptativo desencadeado pela lesão cerebral. Esses achados sugerem que a elevação progressiva dos níveis séricos de copeptina de 24 horas para 30 dias após o TCE pode refletir o papel significativo desse biomarcador nos processos inflamatórios ou neuroendócrinos associados à lesão. A maior homogeneidade observada após 30 dias reforça o potencial da copeptina como indicador útil para o monitoramento longitudinal de pacientes com TCE, podendo auxiliar na compreensão da evolução da condição e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

A literatura também sugere que as alterações neuroquímicas e inflamatórias, desencadeadas pela ativação do eixo HPA, desempenham um papel crucial na progressão do trauma cerebral. A vasopressina, da qual a copeptina é um fragmento estabilizador, tem papel central na regulação da resposta ao estresse. Esse mecanismo pode contribuir para a persistência da resposta inflamatória e à disfunção neurocognitiva observada após eventos traumáticos (Bauer e Teixeira, 2019). A ausência de correlações significativas neste estudo pode refletir diferenças no impacto do TCE leve em relação a condições mais graves ou em estágios mais avançados do trauma.

No âmbito das alterações cognitivas, é bem documentado que indivíduos com TCE leve apresentam alterações transitórias em funções executivas e velocidade de processamento (Theadom *et al*., 2016) e déficits cognitivos na fase aguda, especialmente em memória episódica e funções executivas, com impacto maior em indivíduos com menor escolaridade (Cardoso, *et al.*, 2019). Estudos indicam que as regiões frontais e parietais, altamente vulneráveis às forças biomecânicas do TCE, são essenciais para o desempenho de tarefas executivas (Diamond, 2013). Além disso, biomarcadores como a GFAP e o NFL têm demonstrado associações robustas com disfunções cognitivas em TCEs moderados e graves (Clarke *et al*., 2021). A utilização de outros biomarcadores em conjunto com a copeptina pode ser um caminho promissor para elucidar melhor a fisiopatologia do TCE leve.

Outra possibilidade a ser considerada é que a falta de correlação significativa pode estar relacionada às características metodológicas do estudo. Por exemplo, a avaliação da memória de trabalho foi realizada utilizando o teste neuropsicológico Span de Dígitos, que pode não capturar todas as nuances das alterações cognitivas associadas ao TCE leve. Estudos futuros poderiam incluir uma bateria mais ampla de testes para avaliar aspectos específicos das funções executivas, como flexibilidade cognitiva e controle inibitório.

Embora este estudo tenha sido pioneiro na investigação dos níveis de copeptina em TCE leve em um cenário nacional, algumas limitações devem ser consideradas. A amostra relativamente pequena e o curto período de acompanhamento podem ter influenciado os resultados. Além disso, seria importante considerar fatores como o impacto de comorbidades e variações genéticas na

resposta neuroendócrina, que podem interferir nos desfechos cognitivos (Bauer, Teixeira, 2019)

Em síntese, este estudo contribui para o entendimento da dinâmica dos níveis de copeptina em pacientes com TCE leve e sua relação com a memória de trabalho, um componente das funções executivas. Apesar da ausência de correlações significativas, os achados destacam a necessidade de investigações adicionais com maior abrangência metodológica. Estudos futuros, com amostras mais amplas e abordagens integrativas envolvendo múltiplos biomarcadores, podem oferecer bases mais consistentes para intervenções clínicas personalizadas e para a elaboração de estratégias de reabilitação cognitiva mais eficazes

9. CONCLUSÕES

Este estudo realizou a caracterização sociodemográfica de pacientes com TCE leve admitidos no Hospital João XXIII, evidenciando que a maioria dos pacientes era composta por homens jovens, com baixo nível de escolaridade, refletindo o perfil da população mais vulnerável ao trauma. Essa análise contribui para a compreensão dos fatores sociais e demográficos relacionados ao TCE leve.

A memória de trabalho dos pacientes com TCE leve foram avaliadas e comparadas com as de um grupo controle pareado. Apesar das diferenças nos níveis séricos de copeptina, não foram observadas diferenças significativas no desempenho cognitivo entre os grupos, sugerindo que o impacto do TCE leve sobre a memória de trabalho pode ser limitado ou que métodos adicionais de avaliação sejam necessários.

A quantificação dos níveis séricos de copeptina revelou elevações significativas 30 dias após o trauma, reforçando a hipótese de que este biomarcador pode refletir processos fisiopatológicos em curso. Essa descoberta destaca o papel da copeptina como um possível indicador de monitoramento longitudinal em pacientes com TCE leve.

A investigação da associação entre copeptina e desempenho em testes de memória de trabalho não demonstrou correlações significativas. No entanto, os resultados sugerem a necessidade de abordagens mais abrangentes para explorar melhor os efeitos cognitivos do TCE leve e suas interações com biomarcadores.

Por fim, a avaliação do valor prognóstico da copeptina indicou seu potencial como marcador de alterações biológicas relacionadas ao trauma, embora não tenha se mostrado um preditor direto de disfunções cognitivas nos parâmetros avaliados. Estudos futuros podem aprofundar essa relação, integrando outros biomarcadores e ferramentas de avaliação.

10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os resultados obtidos neste estudo indicam que as ferramentas utilizadas para avaliar a memória de trabalho podem não ser suficientes para identificar déficits mais sutis, característicos de pacientes com TCE leve. Esse achado destaca a necessidade de combinar instrumentos de avaliação mais sensíveis com métodos complementares, como análises de neuroimagem funcional, para aprimorar a compreensão das alterações cognitivas associadas a esses casos.

Nesta pesquisa, o momento da coleta das amostras de sangue foi padronizado em 24 horas e 30 dias, assegurando a confiabilidade das medidas obtidas. No entanto, para estudos futuros, considerando o comportamento dinâmico da copeptina após eventos traumáticos, a investigação de outros intervalos de coleta pode contribuir para a comparabilidade dos dados.

O estudo enfrentou algumas limitações importantes, como o tamanho reduzido da amostra, que pode ter comprometido a identificação de associações mais sutis entre os níveis de copeptina e os desfechos cognitivos. Além disso, a avaliação da memória de trabalho foi limitada ao teste Span de Dígitos, restringindo a compreensão integral das possíveis alterações cognitivas associadas ao TCE leve. A curta duração do acompanhamento também impossibilitou a análise do impacto de longo prazo da elevação da copeptina e a identificação de alterações cognitivas tardias, que poderiam surgir em fases mais avançadas da reabilitação.

Apesar dessas limitações, o presente estudo apresenta importantes pontos fortes. Trata-se de um estudo longitudinal, fator que agrega robustez às análises ao permitir a avaliação das variações nos níveis de copeptina ao longo do tempo, aspecto ainda pouco explorado na literatura sobre TCE leve. Além disso, o rigor metodológico empregado na seleção da amostra e nos protocolos de coleta de dados garante a confiabilidade das medidas obtidas. A escolha de um hospital de referência no atendimento a politraumatizados como local de recrutamento também contribuiu para a qualidade e padronização dos dados.

Outro diferencial deste estudo foi a inclusão de um grupo controle pareado por idade e sexo, permitindo uma análise comparativa mais precisa dos achados. A abordagem integrada, que alia biomarcadores séricos à avaliação neuropsicológica, representa um avanço na compreensão do papel da copeptina na resposta fisiopatológica ao trauma, oferecendo bases para futuras investigações e aplicações clínicas.

11. PERSPECTIVAS

Estudos futuros devem considerar amostras maiores e diferentes momentos de avaliação além de 30 dias após o TCE. Além disso, recomenda-se a utilização de uma bateria mais ampla de testes neuropsicológicos, que inclua dimensões adicionais das funções executivas além da memória de trabalho, como planejamento, controle inibitório e flexibilidade cognitiva. Pesquisas longitudinais de maior duração também são essenciais para avaliar os efeitos persistentes dos níveis de copeptina e identificar possíveis correlações tardias com a cognição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ANDRADE, A. F. DE et al. The pathophysiological mechanisms following traumatic brain injury. **Revista da Associação Medica Brasileira (1992)**, v. 55, n. 1, p. 75–81, 2009.

BADDELEY, A. D.; HITCH, G. J. Developments in the concept of working memory. **Neuropsychology**, v. 8, n. 4, p. 485–493, 1994.

BARKER-COLLO, S. et al. Neuropsychological outcome and its correlates in the first year after adult mild traumatic brain injury: A population-based New Zealand study. **Brain injury**, v. 29, n. 13–14, p. 1604–1616, 2015.

BARR, W. B. Mild traumatic brain injury. Em: **Handbook on the Neuropsychology of Traumatic Brain Injury**. New York, NY: Springer New York, 2014. p. 347–369.

BAUER, M. E.; TEIXEIRA, A. L. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1437, n. 1, p. 57–67, 2019.

BELANGER, H. G. et al. Factors moderating neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury: a meta-analysis. **Journal of the International Neuropsychological Society: JINS**, v. 11, n. 3, p. 215–227, 2005.

BELUR, P. K. et al. Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury. **Neurosurgical focus**, v. 34, n. 5, p. E9, 2013.

BEY, T.; OSTICK, B. Second impact syndrome. **The western journal of emergency medicine**, v. 10, n. 1, p. 6–10, 2009.

BIGLER, E. D. Neuropsychology and clinical neuroscience of persistent post-concussive syndrome. **Journal of the International Neuropsychological Society: JINS**, v. 14, n. 1, p. 1–22, 2008.

BRAGA CARNEIRO, H. et al. Concussão cerebral relacionada ao esporte: uma revisão narrativa da literatura. **Revista Neurociências**, v. 32, p. 1–20, 2024.

BRICKELL, T. A. et al. Severity of military traumatic brain injury influences caregiver health-related quality of life. **Rehabilitation psychology**, v. 65, n. 4, p. 377–389, 2020.

BRUCKI, S. M. D. et al. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777–781, 2003.

BUKI, A. et al. The role of calcium in axonal damage following traumatic brain injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 20, p. 1171–1186, 2003.

CAPIZZI, A.; WOO, J.; VERDUZCO-GUTIERREZ, M. Traumatic brain injury: An overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. **The Medical clinics of North America**, v. 104, n. 2, p. 213–238, 2020.

CARDOSO, M. G. F. et al. Cognitive impairment following acute mild traumatic brain injury. **Frontiers in neurology**, n. 10, 2019.

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. **Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control**, 2016.

CHABAN, V. et al. Systemic inflammation persists the first year after mild traumatic brain injury: Results from the prospective Trondheim mild traumatic brain injury study. **Journal of neurotrauma**, v. 37, n. 19, p. 2120–2130, 2020.

CHENG, P. et al. Trends in traumatic brain injury mortality in China, 2006-2013: A population-based longitudinal study. **PLoS medicine**, v. 14, n. 7, p. e1002332, 2017.

CHOI, K.-S. et al. Prognostic role of copeptin after traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **The American journal of emergency medicine**, v. 35, n. 10, p. 1444–1450, 2017.

CLARKE, G. J. B. et al. One-year prospective study of plasma biomarkers from CNS in patients with mild traumatic brain injury. **Frontiers in neurology**, v. 12, p. 643743, 2021.

COMPER, P. et al. A systematic review of treatments for mild traumatic brain injury. **Brain injury**, v. 19, n. 11, p. 863–880, 2005.

CORE TEAM, R. **R: A language and environment for statistical computing. Em: R Foundation for Statistical Computing**. Vienna, Austria: [s.n.].

DANESHVAR, D. H. et al. Long-term consequences: effects on normal development profile after concussion. **Physical medicine and rehabilitation clinics of North America**, v. 22, n. 4, p. 683–700, ix, 2011.

DAVIS, D. P. et al. Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. **Journal of neurotrauma**, v. 26, n. 12, p. 2217–2223, 2009.

DI IORIO, C. R. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis genetic variation and early stress moderates amygdala function. **Psychoneuroendocrinology**, v. 80, p. 170–178, 2017.

DIAMOND, A. Executive functions. **Annual review of psychology**, v. 64, n. 1, p. 135–168, 2013.

DIAMOND, A. Executive functions. **Handbook of clinical neurology**, v. 173, p. 225–240, 2020.

DIKMEN, S.; MACHAMER, J.; TEMKIN, N. Mild traumatic brain injury: Longitudinal study of cognition, functional status, and post-traumatic symptoms. **Journal of neurotrauma**, v. 34, n. 8, p. 1524–1530, 2017.

DONG, X.-Q. et al. Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. **The journal of trauma**, v. 71, n. 5, p. 1194–1198, 2011.

ENAM, S. Management of penetrating brain injury. **Journal of emergencies, trauma, and shock**, v. 4, n. 3, p. 395, 2011.

FAUL, M.; CORONADO, V. **Epidemiology of traumatic brain injury. Em: Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier, 2015.

FIGUEIREDO, V. L. M. DE; NASCIMENTO, E. DO. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. **Psicologia Teoria e Pesquisa**, v. 23, n. 3, p. 313–318, 2007.

FLANAGAN, S. R. Invited commentary on “Centers for Disease Control and Prevention report to Congress: Traumatic brain injury in the United States: Epidemiology and rehabilitation”. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 96, n. 10, p. 1753–1755, 2015.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975.

FOX, M. C.; GREEN, P.; ROHLING, M. L. Digit Span Forward as a Performance Validity Test in Dementia Evaluations. **Archives of Clinical Neuropsychology**, 2023.

FU, T. S. et al. Epidemiological trends of Traumatic Brain Injury identified in the Emergency Department in a publicly-insured population, 2002-2010. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0145469, 2016.

GAN, Z. S. et al. Blood biomarkers for traumatic brain injury: A quantitative assessment of diagnostic and prognostic accuracy. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 446, 2019.

GARDNER, A. J.; ZAFONTE, R. Neuroepidemiology of traumatic brain injury. **Handbook of clinical neurology**, v. 138, p. 207–223, 2016.

GARDNER, R. C.; YAFFE, K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. **Molecular and cellular neurosciences**, v. 66, n. Pt B, p. 75–80, 2015.

GENTIL, B. C.; PEREIRA, N. Dissociação entre funções executivas e processamento comunicativo: um estudo de caso pós-traumatismo cranioencefálico. **Revista Neuropsicologia Latinoamericana**, 2014.

GREEN, P.; ROHLING, M. L.; FOX, M. C. Prevalence of below-criterion Reliable Digit Span scores in a clinical sample. **Archives of Clinical Neuropsychology**, 2023.

GRIFFEN, J.; HANKS, R. Cognitive and behavioral outcomes from traumatic brain injury. Em: **Handbook on the Neuropsychology of Traumatic Brain Injury**. New York, NY: Springer New York, 2014. p. 25–45.

HAWRYLUK, G. W. J.; MANLEY, G. T. **Classification of traumatic brain injury. Em: Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier, 2015.

IVANISEVIC, M. et al. Self-rated executive functions in mild traumatic brain injury. **Psychological injury and law**, v. 14, n. 2, p. 144–150, 2021.

JEON, J. P. et al. Association between copeptin and six-month neurologic outcomes in patients with moderate traumatic brain injury. **Frontiers in neurology**, v. 12, p. 749110, 2021.

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

KANEFSKY, R. et al. Mild traumatic brain injuries with loss of consciousness are associated with increased inflammation and pain in military personnel. **Psychiatry research**, v. 279, p. 34–39, 2019.

KATAN, M.; MÜLLER, B.; CHRIST-CRAIN, M. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. **Critical care (London, England)**, v. 12, n. 2, p. 117, 2008.

KILLGORE, W. D. S. et al. Gray matter volume and executive functioning correlate with time since injury following mild traumatic brain injury. **Neuroscience letters**, v. 612, p. 238–244, 2016.

KUMAR, S. et al. Reduced contribution of executive functions in impaired working memory performance in mild traumatic brain injury patients. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 115, n. 8, p. 1326–1332, 2013.

L'ECUYER-GIGUÈRE, F. et al. Visual memory performance following mild traumatic brain injury and its relationship with intellectual functioning. **Applied neuropsychology. Adult**, v. 27, n. 3, p. 219–231, 2020.

LIN, C. et al. Plasma copeptin concentration and outcome after pediatric traumatic brain injury. **Peptides**, v. 42, p. 43–47, 2013.

LING, G. et al. Explosive blast neurotrauma. **Journal of neurotrauma**, v. 26, n. 6, p. 815–825, 2009.

LOZANO, D. et al. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 11, p. 97–106, 2015.

LUNDIN, A. et al. Symptoms and disability until 3 months after mild TBI. **Brain injury**, v. 20, n. 8, p. 799–806, 2006.

LUNTER, C. M. et al. Neurocognitive testing in the emergency department: A potential assessment tool for mild traumatic brain injury. **Emergency medicine Australasia: EMA**, v. 31, n. 3, p. 355–361, 2019.

MAAS, A. I. R. et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. **Lancet neurology**, v. 16, n. 12, p. 987–1048, 2017.

MAGALHÃES, A. L. G. et al. Traumatic brain injury in Brazil: an epidemiological study and systematic review of the literature. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 80, n. 4, p. 410–423, 2022.

MAJDAN, M. et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. **The lancet. Public health**, v. 1, n. 2, p. e76–e83, 2016.

MARTINS, C. Verbal memory in patients with diffuse axonal injury. v. 31210691, 2019.

MAVROUDIS, I. et al. Cognitive impairment following mild Traumatic Brain Injury (mTBI): A review. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 60, n. 3, p. 380, 2024.

MAXWELL, W. L.; DOMASCHKE, C.; MCCOLL, G. The effect of brain trauma on the distribution of calcium in rat brain cells. **Brain Research**, n. 2, p. 172–180, 2003.

MCCAULEY, S. R. et al. Patterns of early emotional and neuropsychological sequelae after mild traumatic brain injury. **Journal of neurotrauma**, v. 31, n. 10, p. 914–925, 2014.

MCKEE, A. C. et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. **Brain: a journal of neurology**, v. 136, n. Pt 1, p. 43–64, 2013.

MCKINLAY, A. et al. Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort. **Brain injury**, v. 22, n. 2, p. 175–181, 2008.

MENON, D. K. et al. Position statement: definition of traumatic brain injury. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 91, n. 11, p. 1637–1640, 2010.

MIOTTO, E. C. et al. Cognitive deficits in patients with mild to moderate traumatic brain injury. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 68, n. 6, p. 862–868, 2010.

MIYAKE, A. et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. **Cognitive psychology**, v. 41, n. 1, p. 49–100, 2000.

NAUMENKO, Y. et al. Mild traumatic brain injury as a pathological process. **Heliyon**, v. 9, n. 7, p. e18342, 2023.

OZEN, L. J.; FERNANDES, M. A. Slowing Down after a Mild Traumatic Brain Injury: A Strategy to Improve Executive Functions and Memory. **Archives of Clinical Neuropsychology**, 2012.

PAPA, L.; EDWARDS, D.; RAMIA, M. Exploring Serum Biomarkers for Mild Traumatic Brain Injury. Em: **Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects**. Taylor & Francis: CRC Press, 2015.

PAPE, K. et al. Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders. **Nature reviews. Neurology**, v. 15, n. 6, p. 317–328, 2019.

PEARN, M. L. et al. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: Current treatments and potential novel therapeutics. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 37, n. 4, p. 571–585, 2017.

PEREIRA, A. P. A.; HAMDAN, A. C. Neuropsicologia do Traumatismo Cranioencefálico e do Acidente Vascular Cerebral. Em: **Organizadores, Daniel Fuentes et al. Neuropsicologia: teoria e prática. 2ed. Porto Alegre: Artmed**. [s.l: s.n.].

POLINDER, S. et al. A multidimensional approach to post-concussion symptoms in mild traumatic brain injury. **Frontiers in neurology**, v. 9, p. 1113, 2018.

PONSFORD, J.; ALWAY, Y.; GOULD, K. R. Epidemiology and natural history of psychiatric disorders after TBI. **The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 30, n. 4, p. 262–270, 2018.

PONTES-NETO, O. M. et al. Brazilian guidelines for endovascular treatment of patients with acute ischemic stroke. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 75, n. 1, p. 50–56, 2017.

POVLISHOCK, J. T. Pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and man. **Annals of emergency medicine**, v. 22, n. 6, p. 980–986, 1993.

RUFF, R. M. et al. Recommendations for diagnosing a mild traumatic brain injury: a National Academy of Neuropsychology education paper. **Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists**, v. 24, n. 1, p. 3–10, 2009.

SAATMAN, K. E. et al. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. **Journal of neurotrauma**, v. 25, n. 7, p. 719–738, 2008.

SĂCĂRESCU, A.; PLEŞCA, I.-C.; TURLIUC, M.-D. Copeptin's role in traumatic brain injury: The promising quest for a new biomarker. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 244, n. 108432, p. 108432, 2024.

SANDE, A.; WEST, C. Traumatic brain injury: a review of pathophysiology and management. **Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex.: 2001)**, v. 20, n. 2, p. 177–190, 2010.

SARKARINEJAD, A. et al. Copeptin: a novel prognostic biomarker in trauma: a review article. **Journal of health, population, and nutrition**, v. 42, n. 1, p. 128, 2023.

SHALLICE, T. Specific impairments of planning. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 298, n. 1089, p. 199–209, 1982.

SHETTY, T. et al. High-sensitivity C-reactive protein: Retrospective study of potential blood biomarker of inflammation in acute mild traumatic brain injury. **The journal of head trauma rehabilitation**, v. 34, n. 3, p. E28–E36, 2019.

SIMONS, D. J.; FOX, M. C.; ROHLING, M. L. Clinical Utility of Reliable Digit Span in Assessing Effort in Children. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 27, n. 7, p. 735–752, 2023.

SILVA, C. S. Potenciais biomarcadores séricos de depressão e ansiedade no traumatismo cranioencefálico leve [manuscrito] / Carlisa Silver e Silva. v. 29, 2022.

SMITH, E. E.; JONIDES, J. Storage and executive processes in the frontal lobes. **Science (New York, N.Y.)**, v. 283, n. 5408, p. 1657–1661, 1999.

STEIN, S. C. et al. 150 years of treating severe traumatic brain injury: a systematic review of progress in mortality. **Journal of neurotrauma**, v. 27, n. 7, p. 1343–1353, 2010.

STOCHEIRO, D. A. et al. Utilização da Escala de Coma de Glasgow: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4., 2021.

SULHAN, S. et al. Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: Pathophysiology and potential therapeutic targets. **Journal of neuroscience research**, v. 98, n. 1, p. 19–28, 2020.

SUN, Y. et al. Elevated serum levels of inflammation-related cytokines in mild traumatic brain injury are associated with cognitive performance. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 1120, 2019.

THEADOM, A. et al. Persistent problems 1 year after mild traumatic brain injury: a longitudinal population study in New Zealand. **The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners**, v. 66, n. 642, p. e16–e23, 2016.

VAN DER HORN, H. J. et al. An integrated perspective linking physiological and psychological consequences of mild traumatic brain injury. **Journal of neurology**, v. 267, n. 9, p. 2497–2506, 2020.

VEDANTAM, A. et al. Early versus late profiles of inflammatory cytokines after mild traumatic brain injury and their association with neuropsychological outcomes. **Journal of neurotrauma**, v. 38, n. 1, p. 53–62, 2021.

WERHANE, M. L. et al. Pathological vascular and inflammatory biomarkers of acute- and chronic-phase traumatic brain injury. **Concussion**, v. 2, n. 1, p. CNC30, 2017.

WILLIAMS, G. Incidence of gait abnormalities after traumatic brain injury. Archives of physical medicine and rehabilitation. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 90, n. 4, p. 587–593, 2009.

ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. **Nature reviews. Neurology**, v. 12, n. 10, p. 563–574, 2016.

ZHOU, Z.; LI, X.; KLEIVEN, S. Biomechanics of acute subdural hematoma in the elderly: A fluid-structure interaction study. **Journal of neurotrauma**, v. 36, n. 13, p. 2099–2108, 2019.