

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Raphael Furtado Olivieri

**ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA EM ESPORTES
COM CONTATO FÍSICO**

SÃO PAULO

2018

Raphael Furtado Olivieri – RA: 002144

**Encefalopatia traumática crônica em esportes com contato
físico**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof. Dr. Michelangelo Juvenale, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

SÃO PAULO

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Olivieri, Raphael Furtado

Encefalopatia traumática crônica em esportes com contato físico /
Raphael Furtado Olivieri. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo,
2018.

73 p.

Orientação de Michelangelo Juvenale

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2018.

1. Biomarcadores 2. Concussão encefálica 3. Encefalopatia traumática
crônica-diagnóstico 4. Esportes 5. Lesões encefálicas traumáticas I.
Juvenale, Michelangelo II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.8

Raphael Furtado Olivieri

**ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA EM ESPORTES
COM CONTATO FÍSICO**

São Paulo, 25 de maio de 2018

Professor Orientador (Prof. Dr. Michelangelo Juvenale)

Professor Examinador (Prof^a Dr^a Fernanda Patti Nakamoto)

OLIVIERI, Raphael Furtado. **Encefalopatia Traumática Crônica em Esportes com Contato Físico**. 2018. 73f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Biomedicina) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

A encefalopatia traumática crônica (ETC) é uma doença neurodegenerativa frequentemente identificada em autópsias de indivíduos expostos a repetitivos impactos (concussivos ou subconcussivos) na cabeça, principalmente atletas de esportes de contato físico de alta intensidade. A neuropatologia da ETC é caracterizada pelo acúmulo de proteína tau hiperfosforilada em um padrão único em relação a outras doenças neurodegenerativas, além de possuir alterações macroscópicas envolvendo hipotrofia e alterações no *septum pellucidum*. As características clínicas da ETC são frequentemente progressivas, levando a mudanças dramáticas no humor, comportamento e cognição, frequentemente resultando em demência debilitante. Em alguns casos, alterações motoras, incluindo parkinsonismo, também podem estar presentes. Uma revisão narrativa de literatura foi realizada para contemplar os temas a seguir. As origens históricas da ETC remontam ao início do século XX e corroboram para formar a visão geral do estado atual do seu conhecimento. Visto a grande comoção da mídia em relação a casos notórios de ex-jogadores de futebol americano acometidos pela condição. A comunidade esportiva se movimenta em busca de critérios para avaliar, diminuir e prevenir as concussões e seus possíveis resultados. A fisiopatogenia ainda não está totalmente elucidada, estudos estão sendo feitos para compreender como a biomecânica de repetidos impactos na cabeça leva a lesão cerebral e deposição de proteína tau hiperfosforilada, bem como suas predisposições genéticas. Um grande passo foi o estabelecimento do critério de diagnóstico patológico para a condição pelo NINDS/NIBIB. Como o diagnóstico só é possível com uma análise neuropatológica *post mortem*, é necessário estabelecer ferramentas para o diagnóstico *in vivo*. Exames de imagem como PET com ligantes específicos de proteína tau são promissores, da mesma forma que os biomarcadores CCL11 e exossomos de proteína tau se mostram um marcador específico para a ETC. As características clínicas ainda se confundem e carecem de um consenso e critério para o diagnóstico clínico. Só a partir disso e de estudos epidemiológicos que se poderá ter uma real conduta e avaliação para um prognóstico, da mesma forma que se é necessária uma quantificação da exposição de atletas ao risco. O entendimento da ETC está no início e diversas questões ainda permanecem abertas.

Palavras-chave: Biomarcadores. Encefalopatia traumática crônica. Diagnóstico. Esportes. Lesões encefálicas traumáticas.

OLIVIERI, Raphael Furtado. **Chronic Traumatic Encephalopathy in Physical Contact Sports**. 2018. 73p. Course Completion Work (Bachelor in Biomedicine) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

Chronic traumatic encephalopathy (CTE) is a neurodegenerative disease that is often identified in autopsies of individuals exposed to repetitive (concussive or subconcussive) impacts on the head, especially high-intensity physical contact sports athletes. The neuropathology of CTE is characterized by the accumulation of hyperphosphorylated tau protein in a pattern that is unique to other neurodegenerative diseases, besides having macroscopic changes involving hypotrophy and changes in septum pellucidum. The clinical features of CTE are frequently progressive, leading to dramatic changes in mood, behavior, and cognition, commonly resulting in debilitating dementia. In some cases, motor changes, including parkinsonism, may also be present. A narrative review of the literature was made to contemplate the following topics. The historical origins of the CTE date back to the early 20th century and corroborate to form the general view of the current state of its knowledge. Considering the great commotion of the media in relation to notorious cases of ex football players affected by the condition, the sports community moves in search of criteria to evaluate, reduce and prevent concussions and their possible results. Physiopathogenesis is not yet fully elucidated, studies are being done to understand the role of how the biomechanics of repeated head impacts lead to brain damage and deposition of hyperphosphorylated tau protein, as well as its genetic predispositions. A major step was the establishment of the pathological diagnostic criteria for the condition by the NINDS / NIBIB. As the diagnosis is only possible with a *post mortem* neuropathological analysis, it is necessary to establish tools for *in vivo* diagnosis. Imaging tests such as PET with specific tau protein ligands are promising, In the same way that the CCL11 biomarkers and tau protein exosomes are shown to be a specific marker for CTE. Clinical features are still confused and lack consensus and criteria for clinical diagnosis. It is only from this and from epidemiological studies that one can have a real conduct and evaluation for a prognosis. In the same way, it is necessary to quantify the exposure of athletes to risk. CTE's understanding is at the beginning and a number of issues remain open.

Keywords: Biomarkers. Chronic traumatic encephalopathy. Diagnosis. Sports. Traumatic encephalic injuries.

Epígrafe

*O cérebro humano tem 100 bilhões de neurônios,
cada neurônio conectado a 10 mil outros neurônios.
Sentado em seus ombros está o objeto mais complexo do
universo conhecido.*

Michio Kaku

Lista de Figuras

Figura 1 – Evolução da ETC durante o tempo pelas principais publicações.....	14
Figura 2 – Alteração macroscópicas da ETC. A- Atrofia generalizada, B-Cérebro com DA, corpos mamilares, hipotálamo e <i>substantia nigra</i> normais, C- despigmentação <i>substantia nigra</i> e degeneração <i>locus coeruleus</i> , D-J alterações <i>septum pellucidum</i>	23
Figura 3 - Lesão patognômica da ETC. Letra a- p-tau na camada cortical, b- p-tau na profundidade dos sulcos, c- perivascular e d-p-tau em neurônios e astrócitos	28
Figura 4 - Modelo de pontos finitos comparando o estresse sofrido pelo crânio e cérebro com impacto linear (acima) e oblíquo (abaixo) e suas lesões resultantes.....	44
Figura 5 – Imagens de RMN demonstrando estresse (vermelho estiramento e azul encurtamento) nas regiões do cérebro durante a aceleração rotacional.....	45
Figura 6 – Imagens de RMN demonstrando estresse (vermelho estiramento e azul encurtamento) nas regiões do cérebro durante a aceleração linear.....	46
Figura 7 – Cascata neurobioquímica ocorrida após uma concussão.....	49
Figura 8 - Cascata neurobioquímica caracterizando alterações e micro lesões cerebrais após a concussão.....	50
Figura 9 – Ligação da proteína tau a microtúbulos. A- Estrutura microtúbulo feita pelos dímeros de tubulina. B e C- Interação da proteína tau para estabilizar os microtúbulos. D e E - Dinâmica de fosforilação e associação com os microtúbulos (fosfato representado em vermelho)..	53
Figura 10 - Mecanismos de interação entre a concussão e a formação de tau patológicos demonstrando várias relações cíclicas entre os dois.....	56

Lista de Tabelas e Quadros

Tabela 1 Resumo dos casos publicados descrevendo as características clínicas da ETC.....	21
Tabela 2- Critérios preliminares NINDS/NIBIB para o diagnóstico patológico da ETC.....	27
Quadro 1 - Estadiamento da ETC.....	25
Quadro2 - Diferença entre ETC e as principais doenças neurogenerativas.....	29

Lista de abreviaturas

DP, *dementia pugilistica*

ETC, Encefalopatia traumática crônica

DA, Doença de Alzheimer

ENF, Emaranhado neurofibrilar

FC, Fluido cerebrospinal

TDP-43, proteína Tar de ligação ao DNA com 42 kDa

DFT, Demência frontotemporal

SPC, Síndrome pós concussão

SET, Síndrome encefalopática traumática

PSP, Paralisia supranuclear

A β , Placa amiloide beta

PET, Tomografia por emissão de pósitrons

RMN, Ressonância magnética nuclear

LCTL, Lesão cerebral traumática leve

LCT, Lesão cerebral traumática

CRT5, Ferramenta de reconhecimento de concussão

SCAT5, Ferramenta de avaliação de concussão esportiva

ATP, Adenosina trifosfato

LAD, Lesão axonal difusa

p-tau, Proteína tau hiperfosforilada

MAPT, Proteína de associação a microtúbulos

ERO, Espécie reativa de oxigênio

ERN, Espécie reativa de nitrogênio

PN, Peroxinitrito

PL, Peroxidação lipídica

4-HNE 4, Hidroxinonenal

Lista de siglas

NFL Liga Nacional de Futebol Americano dos Estados Unidos da América

NIH Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América

NINDS Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame dos Estados Unidos da América

NIBIB Instituto Nacional de Imagem Biomédica e Bioengenharia dos Estados Unidos da América

CISG Consenso Internacional de Concussão no Esporte

IIHF Federação Internacional de Hóquei no Gelo

FIFA Federação Associação Internacional de Futebol

CAF Confederação Africana de Futebol

CONCACAF Confederação de Futebol da América do Norte, Central e Caribe

CONMEBOL Confederação Sul-Americana de Futebol

OFC Confederação de Futebol da Oceania

AFC Confederação de Futebol da Ásia

UEFA União das Federações Europeias de Futebol

IOC Comitê Olímpico Internacional

NHL Liga Nacional de Hóquei no Gelo

Lista de símbolos

K^+ íon potássio

Ca^{2+} íon cálcio

N unidade de força newton

Rad/s^2 unidade aceleração rotacional radianos por segundo ao quadrado

Kg unidade de massa quilograma

Km/h unidade velocidade quilômetros por hora

g aceleração da gravidade terrestre ($9,8 m/s^2$)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVO.....	12
3 METODOLOGIA	13
4 DESENVOLVIMENTO	14
4.1 Conceitos da encefalopatia traumática crônica.....	14
4.1.1 Histórico	14
4.1.2 Definição	16
4.1.3 Manifestações clínicas.....	19
4.1.4 Alteração macroscópica	22
4.1.5 Alteração microscópica.....	23
4.1.6 Estadiamento.....	24
4.1.7 Diagnóstico, biomarcadores e exames de imagem.....	26
4.2 Discussão sobre etiopatogenia.....	35
4.2.1 Concussão no esporte.....	35
4.2.2 Avaliação de sinais e sintomas da concussão	41
4.2.3 Biomecânica da concussão	42
4.2.4 Cascata neurobioquímica e micro lesões da concussão.....	47
4.2.5 Efeito Crônico	51
4.2.6 Fatores genéticos	57
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
REFERÊNCIAS.....	60

1. INTRODUÇÃO

A teoria de que impactos repetitivos na cabeça podem levar a um processo neurodegenerativo já tem 90 anos. Em junho de 1927 Osnato e Giliberti fizeram uma apresentação na Pós-Graduação do Hospital escola de Nova Iorque, com o tema: “*Neurosis pós-traumática - encefalite traumática: O conceito do fenômeno pós-concussão*”. Em 1928, Marland, ao estudar uma série de boxeadores, percebeu que eles apresentavam sintomas e sinais extrapiramidais e cerebelares associados ou não a alterações cognitivas e comportamentais, além de outros sinais parkinsonianos. Então definiu o termo *punch drunk syndrome* (SOLOMON; ZUCKERMAN, 2015). Parker nos traz a denominação encefalopatia traumática em 1934. Em 1937 Millspaugh introduziu o termo *dementia pugilistica* (DP). Já em 1940, Bowman e Blau usam pela primeira vez o termo "encefalopatia traumática crônica" (ETC) para definir sintomas persistentes em boxeadores aposentados. No ano de 1949, Critchley descreve a encefalopatia traumática crônica de boxeadores. Em 1962 Courville apresentou o termo degeneração psicopática do boxeador (AREZA-FEGYVERES *et al.*, 2005; IVERSON *et al.*, 2017).

O termo “encefalopatia traumática crônica” ressurgiu em 1966 por Miller numa apresentação na Sociedade Real de Medicina. Esse termo é o mais utilizado hoje em dia e o principal motivo disso foi que no início do século XXI foram publicados estudos *post-mortem* referentes a atletas de futebol americano, hóquei no gelo e luta olímpica acometidos pela condição (SOLOMON; ZUCKERMAN, 2015).

A ETC ganhou grande repercussão, principalmente na grande mídia, em 2005. Nesse ano, o médico neuropatologista Bennet Omalu publicou o estudo da autópsia de Mike Webster. Ele era um jogador aposentado de futebol americano, que jogou 245 partidas durante 17 anos da sua carreira profissional na Liga Nacional de Futebol Americano (NFL) (OMALU *et al.*, 2006).

Dr. Omalu ficou intrigado porque macroscopicamente o cérebro estava sem alterações significativas, porém depois de 12 anos de sua aposentadoria, Mike Webster tinha sido diagnosticado com distímia, comprometimento da memória, da capacidade de julgamento e sintomas parkinsonianos. Ele passou a viver nas ruas e estava em um estado avançado de demência antes de sua morte, devido a um infarto agudo do miocárdio (MONTENIGRO, PHILIP H et al., 2015). Com esse cenário, Dr. Omalu resolveu conduzir uma série de estudos histomórficos com colorações comuns e imunoistoquímica específicas e pode constatar que havia placas amiloides difusas extracelulares, deposição de proteína tau hiperfosforilada e emaranhados neurofibrilares (ENF). Todavia, esses achados se mostraram em padrões diferentes da Doença de Alzheimer (DA) e do envelhecimento normal. Pela primeira vez na literatura foi associado um caso de ETC com um jogador profissional de futebol americano (OMALU *et al.*, 2006).

A partir desse momento, a ênfase da ETC saiu apenas do boxe e foi também para outros esportes como: futebol americano, futebol, rugby, luta olímpica, hóquei no gelo. (SOLOMON; ZUCKERMAN, 2015).

Com a repercussão do caso, surgiram diversos novos estudos sobre o tema e também se começou a dar mais atenção para concussões e lesões traumáticas no cérebro relacionado ao esporte (SOLOMON; ZUCKERMAN, 2015). Elas vêm se tornando comuns e caracterizam um desafio para o diagnóstico. Essas lesões podem levar a um amplo espectro de doenças heterogêneas, sendo a mais relevante a ETC (PAN *et al.*, 2016). (SOLOMON; ZUCKERMAN, 2015).

Acredita-se que, no mundo, ocorram 11,4 milhões de concussões relacionadas às atividades físicas e, especificamente aos esportes o número é de 1,3 a 3,8 milhões apenas nos Estados Unidos (LANGLOIS; WESLEY, MARLENA, 2006). Em 2014, na última Copa do Mundo realizada no Brasil, foram registrados 81 impactos na cabeça (envolvendo 61 jogadores) durante os 64 jogos. No total dos jogadores, 83% tiveram pelo menos um sintoma de concussão em 63% dos casos não foi seguido nenhum tipo de avaliação ou protocolo relacionado à concussão (CUSIMANO *et al.*, 2017).

Em um estudo de necropsia realizado com 111 cérebros de ex jogadores profissionais da NFL, ficou constatado que em 110 (99% dos casos) foi diagnosticado algum grau de ETC (MEZ et al., 2017).

Os esportes associados a um aumento do risco de lesão na cabeça são: futebol americano, hóquei no gelo, futebol, rugby, MMA, luta olímpica e boxe. A crescente preocupação médica se revela, porque grande parte dessas lesões não são reconhecidas, diagnosticadas ou reportadas. O que pode ser uma possível epidemia silenciosa, como alguns pesquisadores sugerem (PAN *et al.*, 2016).

Entretanto ainda não se sabe a verdadeira incidência, prevalência e fatores de risco, devido à dificuldade da definição e diagnóstico das concussões e subconcussões (MONTENIGRO, PHILIP H et al., 2015).

Todos os casos confirmados de ETC tem um fator em comum: um histórico de repetitivos impactos na cabeça (principalmente boxeadores e jogadores de futebol americano). Além disso, também nunca foi diagnosticado em alguém sem histórico de repetitivos impactos na cabeça (MONTENIGRO, PHILIP H et al., 2015). Aparentemente, a ETC não está relacionada com apenas um forte trauma cerebral, mas sim com repetitivos traumas leves e concussões durante todo o período de atuação no esporte, em grande parte fazendo os principais sintomas surgirem apenas anos depois de sua aposentadoria (GAVETT *et al.*, 2012). Os achados macroscópicos comuns são: redução do peso cerebral associado a hipotrofia dos lobos frontal, parietal e temporal; aumentos dos ventrículos cerebrais; afinamento do corpo caloso, septo pelúcido fenestrado; esbranquiçamento da *substantia nigra* e *locus ceruleus*. As alterações microscópicas são: perda neuronal e gliose no córtex cerebral, hipocampo e *substantia nigra* sem emaranhados neurofibrilares; placas amiloides, emaranhados neurofibrilares tau-positivos (MCKEE *et al.*, 2010).

Em se tratando de neuropatogenia, a aceleração e desaceleração parece ser fundamental. A onda no fluido cerebrospinal (FC) causada pelo impacto pode causar o aumento dos ventrículos laterais e provocando as fissões do *septum pellucidum* (MCKEE *et al.*, 2010). As diferentes forças

mecânicas contribuem para a distribuição irregular de emaranhados neurofibrilares, além de contribuir para isquemia que favorece a deposição de proteínas tau. Danos na barreira hematoencefálica podem resultar em contato com substâncias neurotóxicas, o que explica a deposição perivascular de proteína tau, células gliais tau positivas e neurite perivascular. Forças mecânicas podem dilacerar axônios, provocando degeneração da substância branca. Elas podem levar a morte neuronal por diversas razões, como: morte direta pelo dano físico, necrose pela intensa liberação de neurotransmissores excitatórios e morte posterior graças ao desencadeamento de cascatas intracelulares que levam à necrose e apoptose. Outros fatores que contribuem são a inflamação e liberação de citocinas (MCKEE *et al.*, 2010).

2. OBJETIVO

Descrever a patogênese da encefalopatia traumática crônica decorrente de traumas cranianos por esportes de contato físico.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa subjetiva de literatura, sem período definido para a escolha de artigos científicos, artigos de periódicos, artigos de jornais, obtidos nas bases de dados: Bireme, PubMed, Google Acadêmico e o portal de revistas eletrônicas SciELO, com descritores em inglês e suas respectivas traduções em português: “encefalopatia traumática crônica”, “concussão”, “lesão cerebral traumática leve”, “esporte”, “biomecânica”, “diagnóstico”, “biomarcadores”, “neuroimagem” e “genética”.

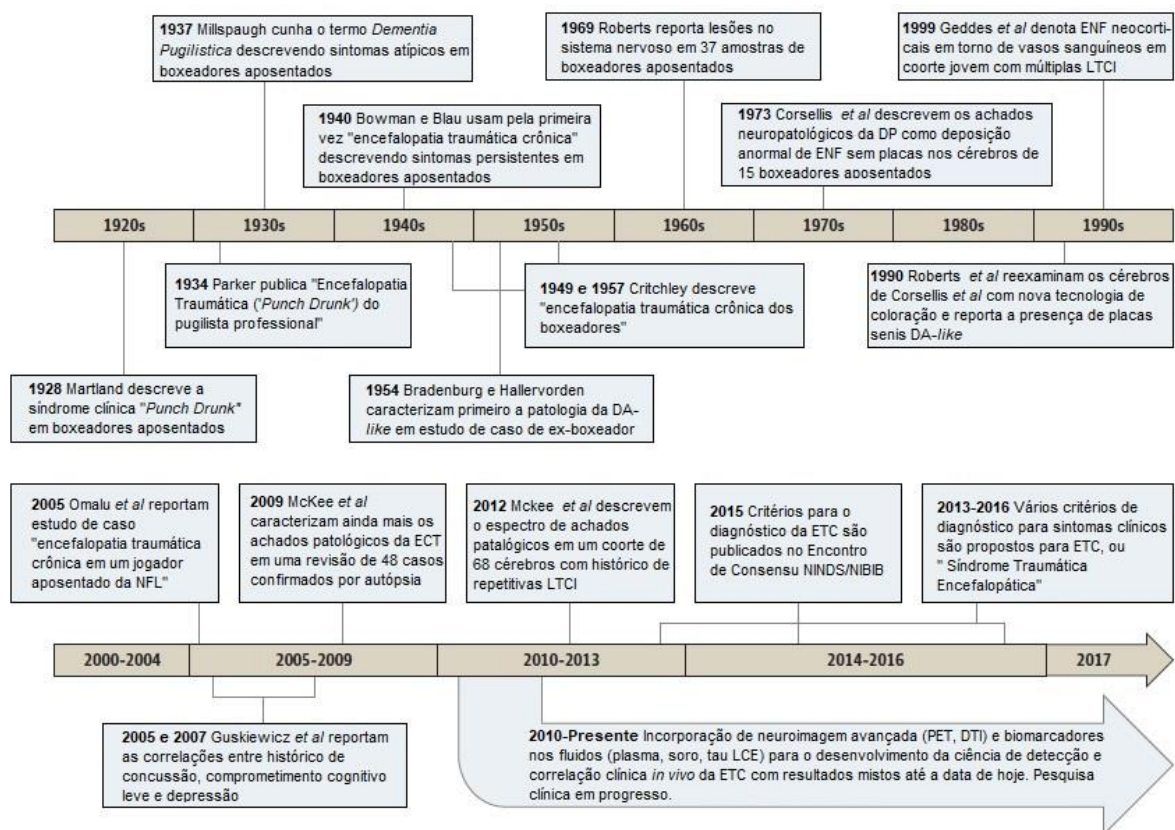
4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Conceitos da Encefalopatia Traumática Crônica

4.1.1 Histórico

Nos últimos 90 anos, diversos autores estudaram, relataram e relacionaram repetitivos impactos na cabeça com um processo neurodegenerativo. Foi um longo processo e diversas publicações foram fundamentais para a colaboração do entendimento da condição (Figura 1) (ASKEN et al., 2017).

Figura 1-Evolução da ETC durante o tempo pelas principais publicações.



Fonte: Modificado de (ASKEN et al., 2017)

Desde os primórdios, quando se acreditava que a condição era apenas associada a boxeadores que sofriam intensos e numerosos golpes na cabeça, o termo que definia a condição evoluiu da mesma forma que o entendimento sobre o assunto foi se transformando (MONTENIGRO, PHILIP H et al., 2015).

Com o passar do tempo e o aumento do interesse científico no assunto, foi questionado se realmente, sempre se tratou da mesma doença que todos os autores se referiam (MONTENIGRO, PHILIP H et al., 2015), porque, atualmente são vistos casos mais sutis, com predominância comportamental e com menos fatores motores envolvidos. Contudo, acredita-se que com o desenvolvimento da tecnologia e por consequência do surgimento de técnicas mais sensíveis, se tornou possível a detecção de casos mais brandos da condição (ASKEN et al., 2017).

Um estudo de revisão bibliográfica retrospectivo com enfoque na condição acabou demonstrando que fatores alterações comportamentais da ETC já haviam sido abordados e que em alguns casos foram deixados de lado intencionalmente para o enfoque histopatológico. Portanto, hoje acredita-se que apenas o nome foi se alterando com o tempo (MONTENIGRO, PHILIP H et al., 2015).

Todavia, além da importância do estabelecimento da terminologia, foi constatado que o problema não se limitava ao boxe, mas também a outros esportes com contato físico. Ainda mais, foi associado a não atletas, como: veteranos de guerra, sobreviventes de abusos domésticos e indivíduos que possuem comportamento auto lesivo (ASKEN et al., 2017).

Na primeira década do século XXI, o termo “ETC” prevaleceu para a definição da doença, principalmente, devido às publicações que Omalu *et al* fizeram sobre seus estudos *post mortem* de atletas de futebol americano, hóquei no gelo e luta olímpica (SOLOMON; ZUCKERMAN, 2015).

A encefalopatia traumática crônica talvez tenha tido a sua primeira definição registrada em um artigo científico publicado por Corsellis *et al.*, em 1973. Nele, os autores apresentam os resultados encontrados em 15 autópsias realizadas em lutadores profissionais de boxe.

A partir disso, delinearam 4 critérios maiores para a caracterização da ETC: anormalidades do *septum pellucidum* (*cavum* ou fenestrado), cicatrizes no cerebelo na região interior dos lóbulos laterais (principalmente nas regiões tonsilares), degeneração da *substantia nigra* (*pallor*) e presença generalizada de emaranhados neurofibrilares (ENF) (compostos por proteína tau hiperfosforilada) no córtex e no tronco cerebral. Esses critérios foram considerados o primeiro padrão-ouro neuropatológico da ETC (SOLOMON; ZUCKERMAN, 2015).

4.1.2 Definição

Atualmente, existem duas definições propostas por dois neuropatologistas, no início do século XXI. Uma por McKee *et al.* e outra por Omalu *et al.* Ambos os grupos de cientistas realizaram e publicaram praticamente todos os artigos feitos sobre ETC a partir de atletas não boxeadores.

Em 2011, Omalu *et al.* nos trouxeram sua definição de ETC. Os autores a caracterizaram como uma síndrome neurodegenerativa progressiva causada por um único ou múltiplos impactos bruscos na cabeça, que transferem forças de aceleração e desaceleração para o cérebro. É uma condição que se apresenta clinicamente depois de um longo período de latência. E é composta de transtornos de humor e comprometimento neuropsiquiátrico e cognitivo (OMALU *et al.*, 2011).

Análises feitas com tecido cerebral revelam taupatia difusa ou multifocal, que pode ser acompanhada de uma diminuição de baixo grau e multifocal da quantidade de matéria branca, além da ativação de micróglia e histiocitos parenquimais. Amiloidopatia talvez esteja presente. O período de latência até o aparecimento dos sintomas é longo, porém em alguns pacientes esse longo período não ocorre (OMALU *et al.*, 2011).

No ano de 2009 McKee *et al.* caracterizaram a ETC clinicamente associada com anormalidade de discurso e marcha, distúrbios de memória, mudanças de comportamento e personalidade e parksonismo.

Apresenta os seguintes achados neuropatológicos: hipotrofia dos hemisférios cerebrais, lobo temporal medial, tálamo, corpos mamilares e tronco encefálico. Dilatação ventricular e *septum pellucidum* (cavum ou fenestrado). Microscopicamente existem extensos emaranhados neurofibrilares tau-imunorreativos, emaranhados e nas células gliais (MCKEE *et al.*, 2009).

A neurodegeneração na ETC se diferencia das outras taupatias pelo principal envolvimento das camadas corticais superficiais, distribuição irregular nos córtices frontais e temporais. Há propensão para aumento dos sulcos cerebrais, proeminente acúmulo e distribuição perivascular, periventricular, e subpial de astrócitos tau-imunorreativo. Ocorre também deposição difusa de placas beta amiloides. Por fim, ressalta que ETC é uma taupatia de desenvolvimento lento com origem claramente ambiental (MCKEE *et al.*, 2009).

Em um segundo artigo publicado por McKee *et al.*, em 2010, há o relato de um subtipo de ETC, graças a um novo achado: a presença de TDP-43 (*Tar binding DNA protein 43 kDa*) ou proteína tar de ligação ao DNA que possui 43 kDa. Essa proteína já tinha sido detectada como marcador específico da esclerose lateral amiotrófica, e também de um subtipo de degeneração lobar frontotemporal (MCKEE *et al.*, 2010).

Já em 2012, McKee *et al.* redefiniu a ETC como uma neurodegeneração progressiva caracterizada pela deposição generalizada de proteína tau hiperfosforilada em emaranhados neurofibrilares. Classificou um subtipo de paciente com doença de neurônio motor como um subtipo distinto de ETC. Com a avaliação da história médica das autópsias realizadas, definiram que o início dos sintomas clínicos, como: instabilidade de humor, comprometimento cognitivo, aumento do potencial suicida e dificuldade do controle de impulsos. Ocorrem aproximadamente de 8 a 10 anos após o cessar de impactos repetitivos (MCKEE *et al.*, 2012).

Com a progressão da doença demência, dificuldade de fala, marcha e parksonismo vão surgindo e a doença pode ser clinicamente confundida com DA ou demência frontotemporal (DFT). Foi delimitado um critério específico, principalmente baseado na presença generalizada de emaranhados astrocíticos e neurofibrilares. Foi proposta uma classificação de I a IV, que se baseia em nas características clínicas, incluindo mudanças de cognição, humor e comportamento (MCKEE *et al.*, 2014).

As principais definições do século XXI possuem similaridades e distinções. Omalu *et al.* e McKee *et al.* relatam a mesma origem para a doença: trauma na cabeça. Como também a presença sequencial de mudanças neuropsiquiátricas, a detecção apenas *post-mortem* por meio de autópsia e a presença de emaranhados neurofibrilares e de proteína tau hiperfosforilada. Além de concordarem que impactos subconcussivos podem se caracterizar como um fator importante para a origem da doença. Dessa forma compartilham apenas um critério relatado por Corsellis *et al.* em 1979 (emaranhados neurofibrilares com proteína tau hiperfosforilada). Omalu *et al.* adotam apenas esse critério, enquanto McKee *et al.* adotam os 4 supracitados. Outra importante diferença é que Omalu *et al.* referem que com apenas um impacto na cabeça pode-se desencadear o processo de patogênese, já McKee *et al.* são enfáticos quanto aos repetitivos impactos na cabeça durante um longo período de tempo (SOLOMON; ZUCKERMAN, 2015).

4.1.3 Manifestações clínicas

As características clínicas da ETC incluem uma quantidade avassaladora de alterações cognitivas, comportamentais e de humor. Em alguns casos, comprometimento motor também é observado, embora o declínio cognitivo e eventual demência sejam típicos no cenário de neurodegeneração. Ao se tratar da ETC o início, o curso e a natureza do comportamento e as alterações de humor observadas são atípicas para qualquer outra doença neurodegenerativa, incluindo a Síndrome Pós-concussiva (SPC) (MAHAR et al., 2017).

Em 2013, Stern *et al* realizaram uma série de entrevistas retrospectivas com parentes de indivíduos com ETC confirmadas por autópsia. Eles chegaram à conclusão que a ETC se manifesta clinicamente como duas variantes. A primeira é definida como: deficiências no início da vida (em torno dos 30 anos) com alterações no comportamento ou humor, como depressão, agressividade, explosividade, apatia, impulsividade, seguido de comprometimento cognitivo. A segunda é definida como: deficiências mais tardias na vida (final dos 50 anos a início dos 60 anos) com deficiências cognitivas na função executiva, memória episódica e atenção que levam à demência. Distúrbios motores em ex-jogadores de futebol americano parecem ser menos comuns (em relação aos boxeadores) e tendem a ocorrer mais tarde no curso da doença (STERN et al., 2013).

Em 2014, Montenigro *et al* estudaram, por meio de uma revisão sistemática de todos os registros de alterações clínicas em relação a ETC (entre 1920 e 2013) e chegaram a uma grande lista de sintomas (Tabela 1). Eles propuseram um critério de diagnóstico clínico com base nos sintomas relatados em casos de ETC confirmados por autópsia. E por fim a nomearam de “Síndrome encefalopática traumática” (SET). Estes critérios incluem uma história de impactos repetitivos na cabeça, ausência de comorbidades neurológicas, duração de sintomas maiores que 12 meses, pelo menos um sintoma clínico principal (cognitivo, comportamental ou disfunção motora) e pelo menos dois sintomas de suporte (MONTENIGRO et al., 2014).

Tabela 1: Resumo dos casos publicados descrevendo as características clínicas da ETC.

Comportamento	Humor	Cognitivo	Motor
Explosividade	Depressão	Demência	Ataxia
Perda de controle	Desesperança	Prejuízo de memória	Disartria
“Pavio curto”	Suicídio	Disfunção executiva	Parkinsonismo
Impulsividade	Ansiedade	Falta de perspicácia	Distúrbio de marcha
Agressão	Medo	Perseveração	Tremor
Raiva	Irritabilidade	Prejuízo de Atenção e concentração	Face em máscara
Violência física	Emoções lábeis	Dificuldades de linguagem	Rigidez
Violência verbal	Apatia	Disgrafia	Fraqueza muscular
Discurso inapropriado	Perda de interesse	Alogia	Espasticidade
Jactância	Fadiga	Dificuldades visuoespaciais	Clônus
Comportamento infantil	Embotamento emocional	Prejuízo cognitivo geral	
Inadequação social	Insônia	Inteligência reduzida	
Discurso desinibido	Mania		
Comportamento desinibido	Euforia		
Ilusões paranoicas	Alteração de humor		
Mudanças de personalidade	Prolixo		
Psicose			
Isolamento social			

Fonte: modificado de (MONTENIGRO et al., 2014)

Os recursos de suporte incluem início retardado da manifestação dos sintomas, declínio progressivo da função cognitiva, disfunção motora, cefaleia, alterações comportamentais, apatia e sintomas psiquiátricos relevantes (ansiedade, paranoia e tendência suicida). O componente principal do humor refere-se especificamente aos sintomas relacionados à depressão.

Os critérios para a SET são capazes de distingui-la da síndrome pós-concussão, na qual os sintomas aparecem agudamente após o impacto concussivo, mas geralmente não são progressivos (MONTENIGRO et al., 2014).

O histórico e recentes evidências sugerem que a ETC, como é apresentado na literatura, pode não ser patológica ou clinicamente progressiva em uma porcentagem das pessoas. Muitos dos sintomas clínicos que foram atribuídos à ETC são comuns na população geral (por exemplo, depressão, ansiedade, raiva, dores de cabeça, insônia) (IVERSON et al., 2017).

A depressão é frequentemente atribuída à ETC, ou que ETC provoca depressão. Os mecanismos teóricos pelos quais os distúrbios psicológicos, funcionais e bioquímicos heterogêneos subjacentes à depressão se relacionam diretamente ao acúmulo de proteínas insolúveis modificadas após a tradução não foram discutidos ou resolvidos em estudos anteriores (IVERSON et al., 2017).

Portanto, não se sabe se o surgimento, o curso ou a gravidade dos sintomas clínicos podem ser previstos por combinações específicas de neuropatias, limiares para acumulação de p-tau ou suas distribuições regionais (IVERSON et al., 2017).

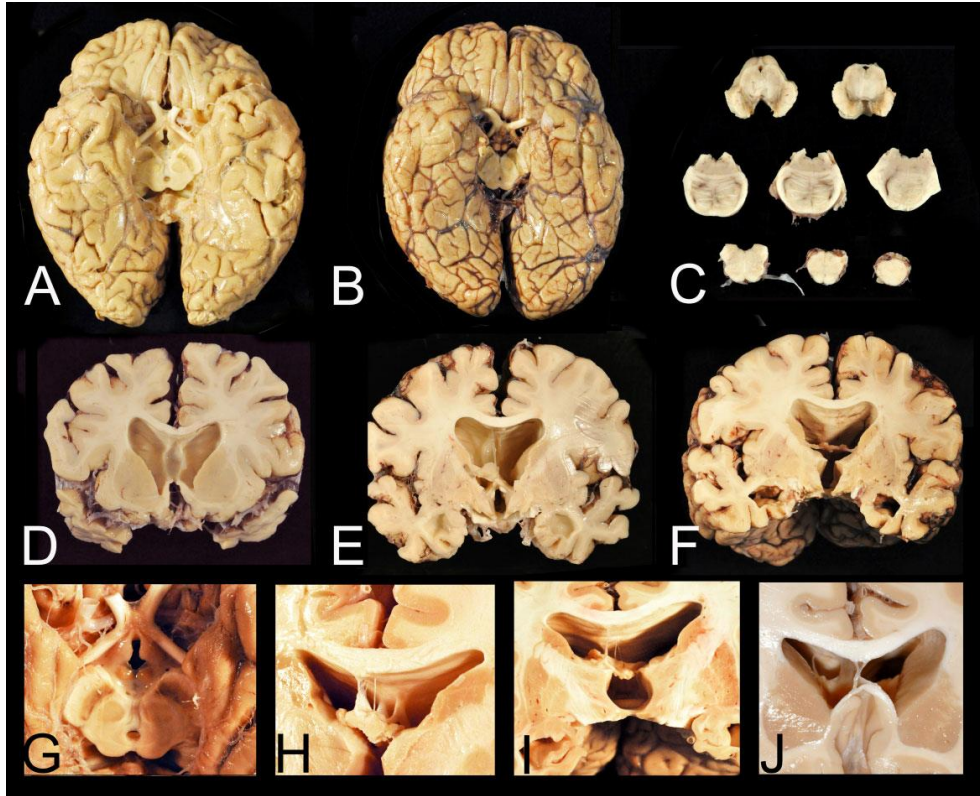
Desafios críticos permanecem no domínio clínico da pesquisa psiquiátrica na ETC, bem como na compreensão dos substratos patológicos subjacentes às manifestações psiquiátricas, incluindo sua apresentação particular, prevalência, etiologia putativa e achados clínicos concomitantes (MAHAR et al., 2017).

4.1.4 Alteração macroscópica

A neuropatia varia de acordo com o estágio. Em quadros leves de ETC o cérebro se mostra macroscopicamente sem alterações relevantes. Entretanto, em algumas situações pode-se apresentar um leve alargamento das porções anteriores e inferiores dos ventrículos laterais (SAFINIA et al., 2016).

Já no cenário de moderado a severo, alterações significantes estão presentes. É possível observar: fenestrações no septo pelúcido; *cavum septum pellucidum*; hipotrofia cerebral (tipicamente bilateral, porém mais severa nos lobos frontais e temporais, incluindo hipocampo, amígdala e córtex entorrinal); redução do peso cerebral; hipotrofia do tálamo e hipotálamo, incluindo corpos mamilares; afinamento do corpo caloso, principalmente na porção posterior do istmo; dilatação ventricular, com dilatação desproporcional do terceiro ventrículo; despigmentação do *locus coeruleus* e *substantia nigra* (Figura 2) (MCKEE et al., 2015).

FIGURA 2 - Alteração macroscópicas da ETC. A- Atrofia generalizada, B- Cérebro com DA, corpos mamilares, hipotálamo e *substantia nigra* normais, C- despigmentação *substantia nigra* e degeneração *locus coeruleus*, D-J alterações *septum pellucidum*



Fonte: (MCKEE et al., 2015)

4.1.5 Alteração microscópica

As características mais presentes são: emaranhados neurofibrilares formados por agregados de proteína tau hiperfosforilada em neurônios, astrócitos e processos celulares. São manifestados por inclusões tanto em neurônios como em células gliais na forma filamentos de neuropilo e neurites (processo neuronal) no neuropilo e emaranhados gliais, principalmente no córtex frontal e temporal. Esses emaranhados são encontrados nas camadas mais superficiais do córtex cerebral (camada II e III) e apresentam um padrão não uniforme, preferencialmente nos córtices frontal, parietal e temporal. Um fator importante é que os agregados se encontram em torno de vasos

sanguíneos no fundo dos sulcos cerebrais. Além desses locais, os ENF também são frequentemente encontrados no bulbo olfatório, hipocampo, amígdala, córtex entorrinal, corpos mamilares, *substantia nigra e locus coeruleus* (MCKEE et al., 2015).

As inclusões neurofibrilares intensificam as varicosidades axonais multifocais no córtex e na substância branca subcortical. Em casos leves o dano axonal é restrito ao córtex frontal, substância branca subcortical e substância branca profunda. Já nos casos severos os danos axonais são difusos. A perda neuronal é perceptível em casos mais graves, onde é difusa e visível no hipocampo, córtex entorrinal e na amígdala (SAFINIA et al., 2016).

Em conjunto com os agregados de p-tau e a perda neuronal, muitos casos ETC apresentam depósitos TDP-43. Esses foram encontrados nos córtices frontal e temporal, gânglios da base, diencéfalo e tronco cerebral (SAFINIA et al., 2016).



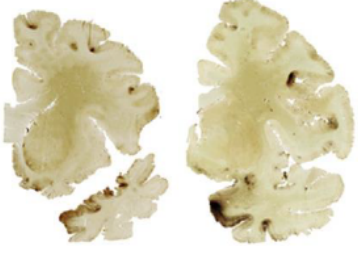
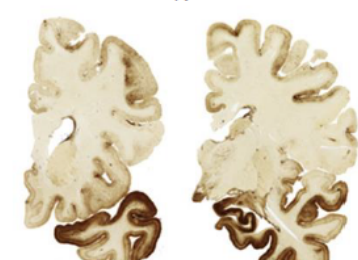
A deposição de placas amiloide beta ($A\beta$) também está presente em uma quantidade menor dos casos de ETC. Ela se apresenta principalmente com o envelhecimento, não sendo encontrada em pacientes com menos de 50 anos. Na ETC elas se caracterizam por ser pouco densas e predominantemente difusas (MCKEE et al., 2015).

4.1.6 Estadiamento

Os critérios patológicos para a subdivisão da ETC estão em processo de validação por um grande número de neuropatologistas. O critério preliminar foi estabelecido por McKee *et al.* em 2012.

Com esse critério é possível identificar uma sequência estereotipada da forma patológica de acordo com progressão e topografia dos acúmulos de p-tau. Pode ser classificada em quatro estágios patológicos. Esses estágios são acompanhados por mudanças macroscópicas progressivas e aumento da intensidade das manifestações clínicas (MCKEE et al., 2012) (Quadro 1).

QUADRO 1- Estadiamento da ETC.

Estágio	Alterações macroscópicas	Alterações microscópicas	Manifestações clínicas
I 	Nenhuma	Centros perivasculares isolados nos sulcos das partes superior, dorsolateral e inferior do córtex frontal; Locus coeruleus	Dor de cabeça; déficits de atenção / concentração; depressão; suicídio
II 	Alargamento ventricular leve; Ocasional cavum septo pelúcido	Vários centros nos córtices Frontal e temporal; neocórtices parietais; Diencefalo Núcleo da base de Meynert	Depressão; suicídio; alteração comportamental; perda de memória; explosividade; agressão
III 	Hipotrofia cerebral leve; Dilatação ventricular leve; alguma despigmentação de substantia nigra e locus coeruleus; hipotrofia diencefálica e corpo mamilar; afinamento do corpo caloso	Envolvimento Neocortical generalizado; Hipocampo; Amígdala; Gânglios basais	Disfunção cognitiva / executiva; depressão; explosividade; agressão; demência; suicídio
IV 	Peso cerebral total reduzido; alargamento ventricular; cavum / ausente septum pelucidum; despigmentação de substantia nigra e locus coeruleus	Medula; Cerebelo; Medula espinal cervical	Demência; comprometimento da memória; agressão; paranóia; explosividade; sintomas motores; depressão; suicídio

Fonte: (MCKEE et al., 2015)

4.1.7 Diagnóstico, biomarcadores e exames de imagem

Em março de 2013, o *National Institutes of Health* (NIH) dos Estados Unidos da América, apoiados pela Fundação para o Programa de Pesquisa em Saúde esportiva do NIH, com o financiamento da NFL, fizeram um grande esforço para definir as características neuropatológicas da ETC. Um dos objetivos iniciais foi convocar uma reunião para definir em consenso quais critérios neuropatológicos seriam utilizados para diagnosticar a ETC. Dessa forma se formou o consenso do NINDS/NIBIB (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke* e *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering*) (MCKEE; CAIRNS; et al., 2016)

O principal objetivo para o encontro foi definir se a ETC é uma taupatia com características distintas de outras taupatias. O modelo do estudo foi desenhado a partir de modelos anteriores de consensos bem-sucedidos patrocinados pelo NIH para outras taupatias, especificamente paralisia supranuclear progressiva (PSP) e degeneração corticobasal (CBD). Houve um consenso e o grupo estabeleceu lesões específicas que diferenciam a ETC de outras taupatias (doença de Alzheimer, paralisia supranuclear progressiva, doença por grãos argirofílicos, degeneração corticobasal, taupatia preliminar relacionada à idade e complexo parkinsonismo e demência de Guam) (MCKEE; CAIRNS; et al., 2016)

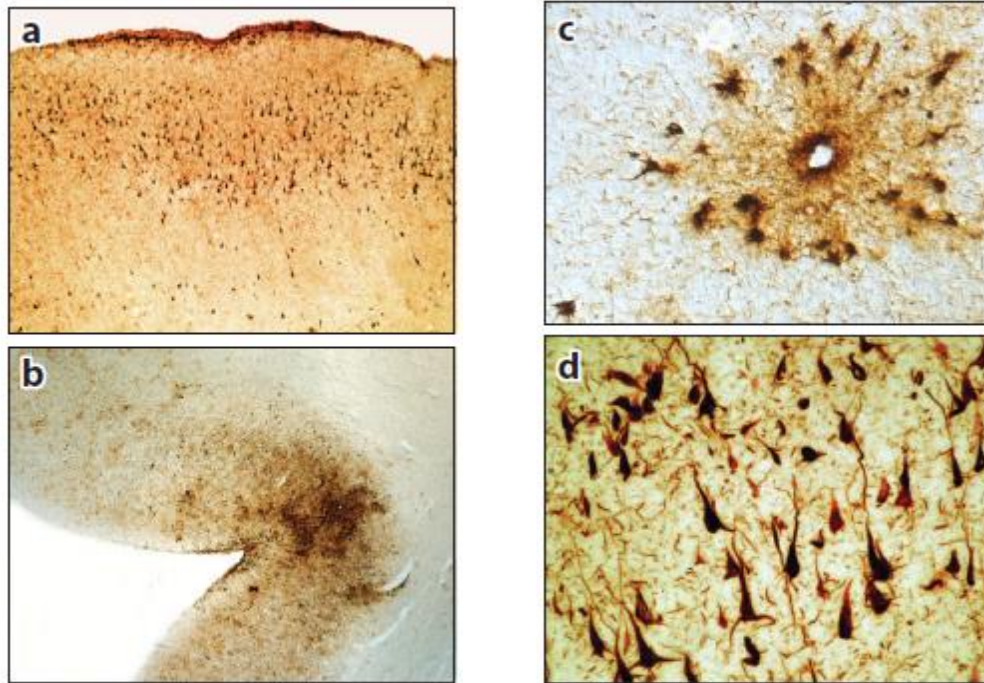
A lesão patognomônica da ETC consiste em agregados de proteína-tau em neurônios, astrócitos e processos celulares em torno de pequenos vasos em um padrão irregular nas profundezas dos sulcos corticais. Características neurológicas de suporte também foram estabelecidas que podem ser observadas na (Tabela 2) e (Figura 3) (MCKEE; CAIRNS; et al., 2016).

Tabela 2: Critérios preliminares NINDS para o diagnóstico patológico da ETC.

Necessário para o diagnóstico da ETC
1. A lesão patognomônica da ETC consiste em agregados de proteína-tau em neurônios, astrócitos e processos celulares em torno de pequenos vasos em um padrão irregular nas profundezas dos sulcos corticais
Características neuropatológicas de suporte do ETC
Achados relacionadas com p-tau: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pré-emanhados anormais imunorreativos p-tau e ENFs afetando preferencialmente as camadas superficiais (camadas II-III), em contraste com as camadas III e V, como na DA. 2. No hipocampo, pré-emanhados, ENFs ou emaranhados extracelulares, afetando preferencialmente CA2 e pré-emanhados e inchaços dendríticos proeminentes proximais em CA4. Estas p-tau regionais diferem do envolvimento preferencial de CA1 e <i>subiculum</i> encontrado na DA. 3. Agregados neuronais e astrocíticos anormais imunorreativos p-tau em núcleos subcorticais, incluindo os corpos mamilares e outros núcleos hipotalâmicos, amígdala, <i>nucleo accumbens</i>, tálamo, tegumento do mesencéfalo e núcleo isodendrítico (núcleo basal de Meynert, núcleo de Rafe, <i>substantia nigra</i> e <i>locus coeruleus</i>). 4. Astrócitos espinhosos imunorreativos à p-tau nos limites gliais mais comumente encontrados nas regiões subpial e periventricular. 5. Estruturas imunorreativas de grânulos p-tau e dot-like (além de algumas neurites filiformes).
Achados não relacionadas a p-tau: <ol style="list-style-type: none"> 1. Características macroscópicas: dilatação desproporcional do terceiro ventrículo, anormalidades septais, atrofia do corpo mamilar e contusões ou outros sinais de lesão traumática prévia 2. Inclusões de TDP-43 citoplasmáticas neuronais imunorreativas e estruturas pontuais no hipocampo, córtex temporal anteromedial e amígdala
Astrogliopatia p-tau relacionada à idade que pode estar presente; não é diagnóstico e não é suporte
<ol style="list-style-type: none"> 1. Manchas de astrócitos em forma de espinho na substância branca subcortical 2. Astrócitos em forma de espinhos subependimais, periventriculares e perivasculares nas regiões mediobasais 3. Astrócitos em forma de espinho na amígdala ou no hipocampo

Fonte: modificado de (MCKEE; CAIRNS; et al., 2016)

Figura 3- Lesão patognomônica da ETC. Letra a- p-tau na camada cortical, b- p-tau na profundidade dos sulcos, c- perivascular e d-p-tau em neurônios e astrócitos.



Fonte: modificado de (MCKEE et al., 2012)

O conjunto de histórico, padrões de lesão, progressão da doença e início das manifestações clínicas também diferenciam a ETC de outras doenças neurodegenerativa, que possivelmente apresentam algumas semelhanças (doença de Alzheimer, síndrome pós-concussiva, demência frontotemporal, doença de Parkinson, demência vascular e doenças psiquiátricas), como podemos observar (Quadro 2) (SAFINIA et al., 2016).

QUADRO 2- Diferença entre ETC e as principais doenças neurodegenerativas.

Doença	Características Clínicas		Características Patológicas					
	Início e progressão	Sinais e sintomas	Achados macroscópicos	Padrão de distribuição dos marcadores patológicos	Tipos de célula com inclusões	Outras anormalidades	P-tau anormais	TDP-43 anormais
ETC	8-10 depois de múltiplas concussões. Progressão lenta	Dor de cabeça, cognitivo, sinais parkinsonianos; humor mudanças de comportamento	<i>Septum pellucidum cavum</i> ou fenestrado, aumento do 3º e do ventrículo lateral, atrofia dos lobos temporais e frontais, atrofia dos corpos mamilares e afinamento do corpo caloso	Córtex superficial (camadas II e III) Profundidades de sulcos, ENF focais / fragmentados, densamente agrupados; principalmente frontal e temporal; varicosidades axonais multifocais no córtex e na substância branca sub-cortical; estruturas profundas-> temporais-> profundas	Neurônios e astrócitos	Filamento neuropilo e neuritos neuropilo (frequentemente perivascular); amiloide extracelular	3R e 4R	córtex frontal e temporal, gânglios da base, diencefalo e tronco cerebral
DA	Nenhum trauma significativo, comprometimento precoce da memória	Memória, cognição mudanças comporta entais muitas vezes mais tarde na progressão da doença	Atrofia cortical temporal e difusa medial	ENFs distribuídas uniformemente (camadas III e IV); hipocampo-> límbico-> isocortical Estágios Braak	Neurônios	Depósitos amilóides extra-celulares; placas neurítica, filamentos de neuropilo uniformemente distribuídos	3R e 4R	As vezes no hipocampo
SPC	Início agudo após trauma isolado, pode ser persistente, não progressivo	Dor de cabeça, memória, concentração reduzida, mudanças de personalidade, Comportamento depressivo	Cérebro frequentemente anatomicamente normal com neuroimagem padrão, micro-hemorragias, anormalidades na detecção de tensores de difusão	Poucos estudos neuropatológicos; lesão axonal difusa, macrófagos pigmentados perivascular	Não definido	Possível associação com danos micro estruturais da substância branca	Indeterminado	Indeterminado
DFT	Sem trauma significativo; rápida progressão	Cognição, personalidade, mudanças comportamentais	Atrofia frontotemporal	Predominantemente nos lobos frontal e temporal	Neurônio	Depende do subtipo	3R ou 4R dependendo do subtipo	Sim, depende do subtipo geralmente ubiquitina positiva
Doença de Parkinson	Sem trauma significativo progressão gradual	Rigidez hipocinética em roda dentada, face em máscara, tremor	Perda de neurônios pigmentados no tronco cerebral	Corpos de Lewy e patologia de α -sinucleína; tronco cerebral-> córtex	Neurônios e processos neuronais	Sobreposição da DA	Menor, associado com sobreposição da DA	Incomum
Demência vascular	Progressão gradual dos sintomas	Déficits neurológicos focais	Infarto local	Local, multi-íntaros ou microvascular	Indefinido	Íntaros	Não	Não
Doença psiquiátrica	Sem trauma significativo	Mudanças comportamentais, depressão	Normal	Sem alterações	Indefinido	Indefinido	Não	Não

Fonte: modificado de (SAFINIA et al., 2016)

Hoje em dia, o diagnóstico da ETC só pode ser obtido de forma definitiva pelo exame neuropatológico do cérebro. São necessárias técnicas de imunohistoquímica para evidenciar a proteína-tau e como as lesões são irregularmente distribuídas, a detecção da condição em autópsia pode exigir a coleta de amostras adicionais, o que não é uma prática comum na rotina (MCKEE; CAIRNS; et al., 2016).

Em contrapartida, um diagnóstico puramente clínico é difícil, se não impossível, por causa da falta de qualquer aspecto único do curso clínico e apresentação da doença, bem como o fato de que muitas das características

clínicas são comuns na população em geral, com e sem histórico de exposição ao impacto (IVERSON et al., 2017).

No entanto, há uma necessidade urgente de um método para detectar ETC durante a vida. Um dos motivos que impedem a capacidade de diagnosticar a ETC no presente é a falta de biomarcadores *in vivo* que detectam ETC com precisão (CHERRY et al., 2017). No entanto, a combinação de características clínicas adicionadas a evidências de biomarcadores já são utilizados para o diagnóstico e prognóstico de outras doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (STERN et al., 2016).

Além disso, estudos clínicos de biomarcadores de concussão em esportes de contato de alta intensidade, seriam particularmente valiosos. A avaliação clínica e o exame de biomarcadores poderiam ser realizadas no início (por exemplo, antes da temporada ou de uma luta) e depois. Sendo assim, poder-se-ia quantificar a lesão cerebral e também realizar o acompanhamento para determinar tempo ideal de para retornar ou impedir a prática do esporte (DEKOSKY; GANDY, 2014).

Biomarcadores no sangue e fluido cerebrospinal (FC) já são utilizados hoje em dia para avaliar traumas cerebrais agudos. As células e seus respectivos marcadores são: neurônios (enolase específica de neurônios (NSE), Hidrolase C-terminal de ubiquitina-L1 (UCH-L1), astróglia (S100B, proteína ácida fibrilar glial (GFAP), oligodendrócitos (proteína básica da mielina (MBP), citoesqueleto axonal (tau, A β), cadeia leve do neurofilamento (NF-L), cadeia pesada do neurofilamento fosforilado (pNF-H) e fragmento N-terminal da espectrina (SNTF) (BOGOSLOVSKY et al., 2016). Todos esses marcadores já foram testados em humanos antes e depois da prática de esportes com contato físico e se mostraram promissores para a analisar seus danos, bem como a avaliação do tempo para retorno a níveis normais (ZETTERBERG; BLENNOW, 2015).

Contudo, ainda não foram apresentados dados sobre a ETC. Não foram realizados estudos de biomarcadores clínicos com seguimento

longitudinal de pacientes com sintomas crônicos ou progressivos após a lesão cerebral traumática crônica de biomarcadores para LC ou sangue que envolvam p-tau ou outros dos marcadores citados (ZETTERBERG; BLENNOW, 2015). Estudos que utilizam tecnologia de imunoensaio simples e ultrasensível para medir os níveis de tau no sangue têm sido promissores, embora permaneça incerto se a medição de tau no plasma ou no FC é um marcador preciso da presença de tau no cérebro (STERN et al., 2016).

A constante busca por biomarcadores específicos para ETC trouxe duas novidades aparentemente promissoras para o diagnóstico *in vivo*. A primeira é um biomarcador sérico, identificado por medir os níveis séricos da proteína neuronal tau em exossomos. Os exossomos são nano vesículas liberadas pela maioria células por todo o corpo, incluindo o cérebro, no ambiente extracelular, através da exocitose de vesículas ancoradas à membrana plasmática. O conteúdo molecular ou carga de exossomos reflete diretamente conteúdo da célula de origem. Um estudo recente examinou exossomos tau positivos no plasma como um potencial biomarcador para ETC em 78 ex-jogadores da Liga Nacional de Futebol Americano (NFL) e 16 controles. Para este fim, vesículas extracelulares foram isoladas do plasma, e análise de rastreamento de nano partículas fluorescentes foi usado para determinar o número de vesículas positivas para tau. O estudo descobriu que o grupo da NFL teve tau exossomal maior que o grupo controle. A discriminação de tau entre os grupos se mostrou com 82% de sensibilidade, 100% de especificidade, 100% de valor preditivo positivo e 53% de valor preditivo negativo. Outro fato interessante foi que, no grupo da NFL, a quantidade mais alta de tau exossomal estava associada a piores desempenhos em testes de memória e velocidade psicomotora (STERN et al., 2016).

A segunda é análise da quimiocina CCL11 no LC. A quimiocina CCL11, também conhecida como eotaxina-1, foi inicialmente identificada no sistema imunológico periférico como um potente quimioatratador de eosinófilos. Adicionalmente, foram observados que processos inflamatórios podem estimular a secreção de CCL11 em culturas primárias de astrócitos, pericitos e microglia. Além disso, microglia, oligodendrócitos, astrócitos e neurônios

são conhecidos por expressar CCR1, CCR3 e CCR5, que são os receptores cognatos para CCL11. Esses achados sugerem que, independentemente da fonte de produção, o CCL11 é capaz de atingir o sistema nervoso central (SNC) e interagir com micróglia, oligodendrócitos, astrócitos e neurônios residentes. Estudos recentes mostraram que a CCL11 e moléculas relacionadas desempenham um papel na neuroinflamação e neurodegeneração. Os níveis de CCL11 aumentam no plasma e FC de camundongos e humanos como parte do envelhecimento normal (CHERRY et al., 2017).

Foi observado que a CCL11 está aumentada no FC na ETC em comparação com a DA. Em uma análise preliminar usando um pequeno número de casos de ex-jogadores da NFL (ETC neuropatologicamente diagnosticada) e pacientes diagnosticados com DA com FC pós-morte disponível (Controle = 4, ETC = 7, DA = 4). Houve uma tendência de aumento dos níveis de CCL11 na ETC, mas não DA, em comparação com controles. A análise de regressão linear múltipla também demonstrou que os níveis de CCL11 no FC estavam associados a uma maior exposição a traumas repetidos na cabeça independentemente da idade. Além disso, apesar do tamanho limitado da amostra, a análise da curva demonstrou que os níveis de CCL11 no FC possui a significativa capacidade de discriminar participantes com ETC dos controles e indivíduos com DA. Foi determinado ter uma sensibilidade e especificidade máximas de 71,43% e 87,5%, respectivamente (CHERRY et al., 2017).

Biomarcadores de fluidos visando substâncias no FC ou no sangue periférico continuam sendo examinados. Sangue periférico representa um alvo atraente para biomarcadores devido à relativa facilidade de obtenção de indivíduos vivos e ao aumento da quantidade em comparação com o FC (que necessitava de uma punção lombar, mais invasivo que a punção venosa). Vários alvos promissores baseados em sangue foram identificados incluindo, tau total e tau exossômico. Enquanto tanto o sangue como o FC podem refletir as mudanças que ocorrem no cérebro, o FC é de especial interesse devido à sua função mecanoprotetora e relação dinâmica com o cérebro. O

FC está em continuidade com o espaço intersticial e desempenha um papel na depuração glifática de solutos (BOGOSLOVSKY et al., 2016).

A capacidade de fazer um exame de sangue para detectar e quantificar tau seria um tremendo avanço, não apenas para o diagnóstico de ETC, mas para DA e outras doenças neurodegenerativas. Se juntarmos a dosagem de CCL11 junto com todo o contexto, seria possível, não só ser feita uma análise do prognóstico e progressão da doença, mas também poderia ser usado como um método para enriquecer o recrutamento de participantes e monitorar a eficácia de testes terapêuticos anti-tau. Devido à incapacidade desse tipo de teste de especificar o padrão e a localização da deposição de tau no cérebro, pode não ser possível diferenciar entre tipos de taupatias como um teste. No entanto, no mínimo, exames de sangue para tau exossomal ou do FC para CCL11 poderiam servir como uma importante triagem para ETC, sendo os resultados positivos seguidos por métodos de imagens multimodais mais extensos que estão em desenvolvimento (CHERRY et al., 2017)(STERN et al., 2016).

Recentemente, o número de pesquisas investigando o uso de neuroimagem para diagnosticar o ETC vêm aumentando substancialmente. O motivo se deve ao desenvolvimento de novas técnicas de neuroimagem (SPARKS et al., 2017). Os estudos longitudinais não invasivos de neuroimagem podem permitir que os clínicos visualizem as alterações morfológicas, fisiopatológicas e bioquímicas subjacentes que ocorrem nos estágios agudos de lesões cerebrais e estágios crônicos. A monitorização da progressão das assinaturas por imagem dos traumas repetitivos podem fornecer informações sobre os mecanismos subjacentes do traumatismo craniano e fornecer biomarcadores de imagem para avaliar potenciais terapias (NG et al., 2014).

As técnicas de neuroimagem mais utilizadas são a tomografia computadorizada e RMN. Por outro lado, os achados em neuroimagem convencional muitas vezes são insensíveis à lesão leve e são frequentemente não específicos ou são apenas observáveis em estágios tardios da ETC (GANDY et al., 2014).

Os métodos de ressonância magnética de imagens por tensor de difusão revelam alterações na substância branca que refletem a lesão axonal difusa e outros processos, como a neurodegeneração. Da mesma forma, os resultados da espectroscopia por ressonância magnética também refletem a lesão axonal difusa e a neurodegeneração, bem como fornecem informações sobre a patofisiologia subjacentes, como processos como distúrbios na neurotransmissão glutamatérgica. O método de ressonância magnética funcional também revela a atividade cerebral, demonstrando diferentes padrões de ativação em indivíduos com histórico de traumas repetitivos na cabeça. Na RMN com imagem ponderada em suscetibilidade magnética, micro hemorragias se tornam evidentes e podem fornecer alterações morfológicas adicionais que não são vistas usando métodos de imagem convencionais. Finalmente, a imagem de PET (tomografia por emissão de pósitrons), particularmente usando ligantes específicos de tau, promete ser o meio mais direto de avaliar o ETC (NG et al., 2014).

Relatórios recentes indicam que um ligante tau mais específico (18F-T807) que foi desenvolvido recentemente foi empregado com sucesso para a detecção de taupatia ETC *in vitro* e *in vivo* em ex-jogadores de futebol americano. Ele está atualmente sendo avaliado para o diagnóstico de ETC em um estudo clínico (número do estudo: NCT021912670) (SPARKS et al., 2017).

4.2 Discussão sobre etiopatogenia

4.2.1 Concussão no esporte

Um importante elemento que vem se tornando extremamente importante para atletas atualmente são as lesões cerebrais. Elas vêm se tornando comuns e caracterizam um desafio para o diagnóstico. As principais lesões relacionadas ao esporte são as lesões cerebrais traumáticas leves (LCTL), que resultam de impactos na cabeça sustentadas por um período de tempo. Essas lesões podem levar a um amplo espectro de doenças heterogêneas, sendo a mais relevante a ETC (PAN *et al.*, 2016).

Os esportes associados a um aumento do risco de lesão na cabeça são: futebol americano, hóquei no gelo, futebol, rugby, MMA, luta olímpica e boxe. A crescente preocupação médica se revela, porque grande parte dessas lesões não são reconhecidas, diagnosticadas ou reportadas. O que pode ser uma possível epidemia silenciosa, como alguns pesquisadores sugerem (PAN *et al.*, 2016).

A ETC está intrinsecamente ligada ao esporte. É uma condição que primeiramente foi associada exclusivamente a boxeadores (*dementia pugilistica*). Com o passar dos anos, foi sendo associada a outros esportes como foi visto anteriormente. Atualmente, a maior parte da população em risco são atletas expostos a impactos na cabeça (MONTENIGRO, PHILIP H. *et al.*, 2015). Ainda mais com o desenvolvimento da tecnologia esportiva e melhor preparo e condicionamento físico, os atletas estão cada vez mais rápidos e fortes, o que resulta em impactos físicos mais intensos (DEKOSKY; GANDY, 2014).

No mundo, ocorrem cerca de 57 milhões de traumas na cabeça por ano, sendo que 20% deles estão relacionados a esportes ou atividade física. Nos EUA, são 3,8 milhões de concussões relacionadas os esporte por ano (BARON *et al.*, 2013). O Brasil carece de pesquisas e dados a respeito. Mas o verdadeiro número é difícil de se obter devido à grande quantidade de indivíduos praticantes de esportes e a diversos casos subnotificados em todo o mundo (LANGLOIS *et al.*, 2006).

Mas por que os atletas de boxe, MMA, futebol americano, rugby, futebol, estão entre o grupo de risco?

O boxe consiste em golpear o adversário até que o mesmo não possa mais se defender. Como são válidos apenas golpes acima da linha de cintura, os socos ficam concentrados no abdômen e cabeça. Dependendo da categoria de peso, os punhos atingem uma aceleração de 10m/s, com força de impacto na cabeça de 5.000N, resultando em uma aceleração rotacional de 50g ou 9.000 rad/s² (FÖRSTL et al., 2011). Equivale a ser atingido com uma bola de boliche de 6kg a 32km/h (DEKOSKY; GANDY, 2014). Boxeadores recebem em média 175 golpes na cabeça por luta e na média o mínimo de lutas de um profissional são 10 (BERNICK et al., 2015). Acredita-se que 20% dos boxeadores irão desenvolver algum sintoma neuropsiquiátrico. Estudos específicos de ETC também apontam para resultados semelhantes (FÖRSTL et al., 2011).

Em comparação, o MMA apresenta um risco menor para lesões na cabeça. Em média, um lutador recebe 58 golpes na cabeça por luta. As diferentes habilidades marciais geram um combate com menos impactos na cabeça e, por consequência, uma significativa redução no número de concussões, sendo relativamente mais seguro que o boxe no quesito neurodegenerativo (BERNICK et al., 2015).

O futebol americano é o esporte que mais apresenta atletas com ETC, sendo que sozinho, soma mais da metade dos casos reportados. As estatísticas variam entre estudos. De 50 % dos atletas até 99% que jogaram em nível profissional apresentam alguma manifestação da condição (MEZ et al., 2017). Os *tackles* ou movimentos que atletas agarram os outros para impedirem a avanço do adversário com a bola podem gerar impactos com aceleração de até 150g (ROWSON et al., 2016), sendo em média registrados impactos de 30g (REYNOLDS et al., 2017), com aceleração rotacional em torno de 1000rad/s², menor que o boxe (IVANCEVIC, 2009). Acidentes automobilísticos com velocidade média de 50km/h, geram aceleração de 30g (BARTH et al., 2001).

Estudos feitos com atletas de colegial e faculdade nos EUA apontam que, em média, o jogador sofre de 450 a 650 impactos na cabeça por temporada, média de 15 por jogo. A aceleração da maioria dos impactos gira em torno de 25g e 1500 rad/s², 1% dos impactos chega a 100g e 5000rad/s² (BROGLIO et al., 2012). Um estudo feito na NFL entre os anos de 2012 e 2013 apontam que ocorreram 292 concussões em 480 jogos, porém o número varia muito de acordo com a posição e o número de jogadas em que o jogador participa (dependendo da posição o risco de sofrer uma concussão pode aumentar 10 vezes) (NATHANSON et al., 2016).

No futebol um estudo feito de todas as lesões relatadas pela FIFA entre 1998 e 2012 mostram 3944 lesões em 1546 jogos, uma média de 2,6 lesões por jogo. O ensaio também mostra que 80% das lesões foram causadas por choque com outro jogador e lesões na cabeça e pescoço representam 15% das lesões, atrás apenas de tornozelo (19%) e parte inferior da perna (16%). Entretanto, apenas 2% foram consideradas concussões (JUNGE; DVORAK, 2013).

Nas ligas europeias o número de concussões gira em torno de 0,03 a 0,07 concussões por 1000 horas jogadas, muito inferior aos 13,4 e 6,5 do rugby e hóquei no gelo respectivamente (JUNGE; DVORAK, 2013). A maioria das concussões se originam em impactos de cabeça contra cabeça em disputas de bola. Já foi registrado aceleração de 87g e 7000rad/s² nessas situações. Porém, a maioria dos impactos acontecem ao cabecear a bola (ROWSON et al., 2016). Estudos com atletas universitários nos EUA mostram que, em média, um jogador de futebol cabeceia a bola em torno de 500 vezes por temporada, uma média de 2,8 a 8,5 por partida. Em média bolas cabeçadas com velocidades de 48km/h, 64km/h e 80km/h geraram acelerações de 28 a 58g, resultados semelhantes a outros ensaios. Cabeçadas com bolas acima de 64km/h já começam a apresentar sintomas de concussão, como: tontura e dificuldade de equilíbrio (DORMINY et al., 2015).

Ao observar esses dados, tem-se uma pequena ideia da real dimensão da quantidade de impactos na cabeça a que esses atletas estão expostos.

Contudo, a maior parte se trata de impactos subconcussivos, um fenômeno desconhecido pela ciência e que aparentemente possui um papel fundamental na neurodegeneração (MAINWARING et al., 2018).

O recente alarde público em relação à concussão e suas possíveis consequências a longo prazo demonstraram a falta de conhecimento sobre a condição, resultando diretamente na falta de tratamento e prevenção da mesma. Durante anos a principal preocupação se focou nas formas moderadas e graves de lesões cerebrais (STEMPER; PINTAR, 2014). No passado esse tipo de trauma era considerado apenas um incômodo ou inconveniente e raramente era associado a condições posteriores. Além do fato de existir o desejo do atleta de continuar na disputa mesmo com alguma lesão. (BARTH *et al.*, 2001).

A definição de concussão é difícil pela falta de achados clínicos e de imagem claros. Geralmente, outros tipos de lesões cerebrais possuem achados característicos em exames de emergência, como radiografias e tomografia computadorizada (BARON *et al.*, 2013). Além disso, o termo é impreciso e diferentes grupos de autores divergem em seus aspectos. Tudo isso revela a que falta de dados e estudos, junto com a confusão de terminologia e definição geralmente resultam no uso de concussão como sinônimo de LCTL. Porém, esse termo é similarmente vago e carece de validação criteriosa neste contexto (MCCRORY et al., 2017).

Em um aspecto clínico amplo, a concussão é definida com os sintomas imediatos e transitórios resultantes de uma lesão cerebral traumática (LTC). Entretanto, tal conceito não supre questões como: quais partes do cérebro são afetadas, não diferencia graus de gravidade e não mostram ideias sobre persistência de sintomas (MCCRORY et al., 2017).

Uma questão-chave não resolvida é se a concussão é parte de um espectro de lesão cerebral traumática (LCT) associada a mudanças estruturais difusas de graus menores do que é visto em LCT grave, ou se lesão concussiva é o resultado de mudanças fisiológicas reversíveis (MCCRORY et al., 2017).

Com os objetivos de elucidar questões sobre a concussão e prover recomendações de saúde e segurança para atletas, em 2001 foi realizado o primeiro simpósio internacional de concussão no esporte. Sediado em Viena na Áustria, foi organizado pela Federação Internacional de Hóquei no Gelo (IIHF), *Federation Internationale de Football Association e Medical Assesment and Research Centre* (FIFA, F-MARC) e a Comissão Médica do Comitê Olímpico Internacional (IOC) (AUBRY *et al.*, 2002).

Foram reunidos um conjunto de especialistas com o intuito de abordar questões específicas de epidemiologia, ciência básica e clínica, sistemas de classificação, avaliação cognitiva, novos métodos de pesquisa, equipamentos de proteção, gestão, prevenção e resultados a longo prazo e debater um modelo unitário para entender os efeitos deletérios da concussão. Esse grupo de especialistas é chamado de: *Concussion in Sport Group* (CISG), em português Grupo da Concussão no Esporte. No final da conferência foi criado um documento nomeado: *Consensus statement on concussion in sport*, em português: Declaração de consenso sobre concussão no esporte com os pontos de concordâncias alcançados pela equipe científica (AUBRY *et al.*, 2002).

Desde então foram realizados mais quatro encontros, sendo o último realizado no ano de 2016, em Berlim na Alemanha. Esse nos traz a última versão da declaração de consenso. O documento é elaborado com base no que chamam de “11 Rs” (*Recognise; Remove; Re-evaluate; Rest; Rehabilitation; Refer; Recover; Return to sport; Reconsider; Residual effects and sequelae; Risk reduction*) em português: reconhecer; remover; reavaliar; descansar; reabilitação; referir; recuperar; retornar ao esporte; reconsiderar; efeitos residuais e sequelas; redução de risco, que proveem um fluxo lógico de como lidar com a concussão (MCCRORY *et al.*, 2017).

Também nos traz a última definição de concussão: “é uma lesão cerebral traumática induzida por forças biomecânicas”. Vários fatores em comum que podem ser utilizados na definição da natureza clínica da lesão cerebral concussiva incluem:

- Pode ser causada por um golpe direto na cabeça, rosto, pescoço ou em qualquer outra parte do corpo com uma força que é transmitida para a cabeça;
- Geralmente resulta de um comprometimento súbito e transitório da função neurológica que se resolve espontaneamente, no entanto em alguns casos, sinais e sintomas evoluem de minutos até horas;
- Pode resultar em alterações neuropatológicas, mas os sinais e sintomas clínicos agudos refletem, em grande parte, uma perturbação funcional ao invés de uma lesão estrutural e, como tal, nenhuma anormalidade estrutural é vista em exames de neuroimagem padrão;
- Resulta em uma série de sinais e sintomas clínicos que podem ou não envolver perda de consciência. A resolução das condições clínicas e cognitivas geralmente seguem um curso sequencial. No entanto, em alguns casos, os sintomas podem ser prolongados;
- Os sinais e sintomas clínicos não podem ser explicados pelo uso de drogas, álcool ou medicações. Nem por outras lesões (como lesões cervicais, disfunção vestibular periférica, etc.) ou outras comorbidades (por exemplo, fatores psicológicos ou condições médicas coexistentes).

Os principais sinais e sintomas associados à concussão podem estar incluídos em diversos domínios clínicos. Os sintomas podem ser de caráter somático (dor de cabeça), cognitivo (sensação de estar em uma névoa), e emocionais (labilidade). Os sinais físicos podem se manifestar como perda de consciência, amnesia e déficit neurológico. Outros são: prejuízo do equilíbrio (marcha instável), alterações comportamentais (irritabilidade), prejuízo cognitivo (tempo de reação lento) e distúrbios de sono e vigília (sonolência) (MCCRORY et al., 2017).

Atualmente IIHF, FIFA e as suas federações e associações (CAF, CONCACAF, CONMEBOL, OFC, AFC e UEFA), o IOC, *World Rugby* se

baseiam diretamente nos CISG para elaborar seus protocolos de concussão (MCCRORY et al., 2017). A NFL e a Liga Nacional de Hóquei no gelo (NHL) se baseiam, principalmente no CISG, para elaborar seus documentos (COCHRANE et al., 2017).

4.2.2 Avaliação de sinais e sintomas da concussão

Um subgrupo do CISG fica responsável pelo desenvolvimento de ferramentas chamadas: “*Concussion Recognition Tool 5 (CRT5)*” em português “Ferramenta de Reconhecimento de Consussão” e “*Sports Concussion Assessment Tool version 5 (SCAT5)*” em português: “Ferramenta de avaliação de concussão esportiva”. São questionários com escalas para se obter um *score* e avaliar a seriedade da lesão. Elas são numeradas de acordo com o número do encontro do CISG. O SCAT5 foi desenvolvido para o uso médico, com intuito de avaliar a concussão e o CRT5 para o público leigo fazer uma pré-avaliação e poder solicitar ajuda especializada (ECHEMENDIA et al., 2017).

O SCAT5 é uma ferramenta mais complexa e conta com diversos questionários e escalas que avaliam sinais e sintomas, fornecendo um *score* que auxilia na avaliação da concussão e na posterior conduta médica. Já o CRT5 é relativamente mais simples e destinado ao público leigo em geral. Além de ser mais curto, possui sugestões que visam auxiliar o reconhecimento de sinais e sintomas de concussão que possibilitam a assistência e correto encaminhamento para assistência médica (ECHEMENDIA et al., 2017).

A novidade mais recente na área ocorreu na reunião para a Copa do Mundo da Rússia em fevereiro de 2018, em Sochi na Rússia. O presidente do comitê médico da FIFA e principal autoridade médica do órgão, Michel D'Hooghe, informou aos médicos das 32 seleções e à associação de imprensa que: “um segundo médico da equipe terá permissão para acessar as imagens para avaliar os ferimentos em tempo real para complementar qualquer diagnóstico em campo. A FIFA está reforçando os procedimentos

para tratar ferimentos na cabeça após os casos da Copa do Mundo de 2014, em que os jogadores tentaram permanecer em campo após uma concussão. Para ajudar o médico, introduzimos agora um sistema em que um assistente do médico ou um segundo médico se sentará em frente a uma tela de televisão e poderá ajudar o médico a tomar sua decisão, porque ele pode rever muito claramente, muito concretamente o que aconteceu no campo, o que o médico sentado no banco talvez não pudesse ver. Esta é uma ajuda suplementar para o médico fazer o seu diagnóstico e dizer se (o jogador) pode continuar. O jogo poderá ser interrompido por três minutos e caso se veja necessário realizar a substituição” (informação verbal)¹.

“O futebol está simulando o rugby profissional, que já usa análises de vídeo para verificar incidentes onde há suspeita de concussão. Os médicos da equipe adotaram o movimento para melhorar o bem-estar dos jogadores, colocando um médico com um monitor na tribuna da mídia. ‘Chama-se vídeo *replay* de assistência médica’. Durante o jogo, os médicos da equipe estão sentados no nível plano ... então talvez o impacto não possa ser visto. É muito melhor ver (nos *replays*), porque você tem muito pouco tempo para avaliar e fazer o questionário e os testes sobre a concussão. Esta será a primeira Copa do Mundo, onde os jogos podem ser interrompidos por três minutos para avaliar completamente os ferimentos na cabeça” disse o médico da equipe do Egito, Mohamed Abou Elela Aboud (informação verbal)¹.

4.2.3 Biomecânica da concussão

A rápida deformação do cérebro causada pela aceleração do crânio é a causa mais provável da concussão (BAYLY et al., 2005). A rápida alteração de velocidade da cabeça ou mudança do vetor de velocidade sobre o tempo é caracterizada como aceleração ou desaceleração (BARTH et al., 2001). Já a deformação se caracteriza da maneira que um objeto reage ao estresse (tração ou compressão), podendo aumentar ou diminuir suas dimensões. Outro elemento que afeta o encéfalo é o estresse de

¹ Entrevista concedida por Michel D'Hooghe, presidente da comissão médica da FIFA e Mohamed Abou Elela Aboud, médico do Egito, Sochi (Rússia), à associação de imprensa, em 27 de fevereiro de 2018.

cisalhamento (cortar ou causar deformação numa superfície a partir da tensão provocada por forças que atuam em sentidos iguais ou contrários, mas seguindo uma mesma direção)

Porém, a dificuldade de medir essa deformação *in vivo* dificulta o entendimento do processo (BAYLY et al., 2005). Outro fator crucial para o estudo é a biomecânica do encéfalo. O cérebro possui uma natureza multifásica, é necessário compreender a fase sólida, fluida, eletroquímica e eletromecânica: é um sólido não linear, saturado de fluido, com características poroelásticas ou poroviscoelásticas. Possui moléculas carregadas negativamente fixadas nas células, e assim criam um gradiente de concentração iônica que é capaz de regular a pressão intracraniana. Entretanto possui uma capacidade muito pequena para drenar o volume intracraniano quando comprimido (GORIELY et al., 2015).

Vistas essas características, entender como a biomecânica da deformação cerebral leva ao dano tecidual continua sendo um desafio. A complexa variedade de forças e respostas do tecido cerebral tornam praticamente único cada evento de lesão cerebral. Todavia, duas grandes categorias de forças, a inercial e de contato, se enquadram como as mais importantes no processo de lesão (MEANEY; SMITH, 2011). Ambas ocorrem durante o impacto (contato que ocorre a transferência de energia mecânica entre dois corpos), quando a cabeça atinge ou é atingida por outro corpo (MCLEAN; ANDERSON, 2005), porém apenas a inercial (aceleração) pode ocorrer apenas com movimentos bruscos da cabeça, sem interagir com outro objeto (MEANEY; SMITH, 2011).

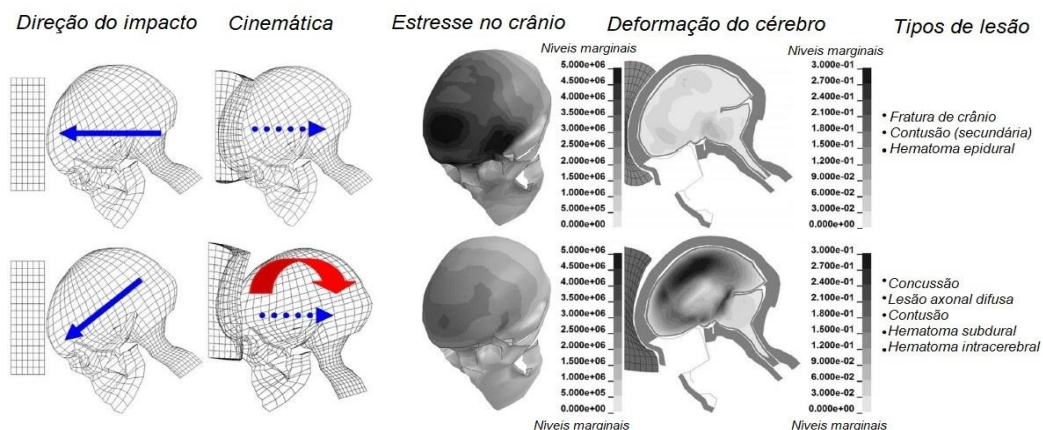
Lesões primárias causadas diretamente pela força de contato podem lesionar a região do impacto (golpe) ou regiões mais distantes (contragolpe), pelo movimento do encéfalo. Forças localizadas geralmente estão associadas a contusões cerebrais, se caracterizando por áreas de necrose, infarto, hemorragia, edema, fraturas depressivas e não depressivas do crânio. Entretanto esses tipos de lesões se apresentam em traumas moderados a severos e não nos leves (MEANEY; SMITH, 2011).

Já existem evidências concretas que sugerem que a principal causa da concussão é a força inercial ou aceleração que o cérebro sofre no momento de impacto. Com as características de movimento da cabeça e pescoço, dois componentes estão presentes em todas as concussões: aceleração linear e rotacional (MEANEY; SMITH, 2011).

Um impacto radial na cabeça em que o vetor de força passe pelo centro de massa, causará uma aceleração linear. Porém, na realidade os choques que ocorrem se caracterizam pelo vetor ser oblíquo ao centro de massa. Dessa forma, ocorrem tanto aceleração linear quando rotacional (KLEIVEN, 2013).

Ambas são responsáveis por provocar lesão, porém já se sabe que elas apresentam mecanismos diferentes para provocá-las. A linear é associada a alteração de gradientes de pressão intracraniana e a rotacional por meio de deformações e cisalhamento. Durante anos foram estudados esses componentes de forma separada em testes com humanos e modelos animais. O fator rotacional se mostra como o mais importante na lesão, sendo muito relevante no processo de deformação e estresse de cisalhamento, mas levando em conta que todos os impactos apresentam os dois componentes e a quase incompreensível propriedade do encéfalo, fica difícil dissociar as duas no processo da geração da concussão (Figura 4) (ROWSON et al., 2016).

FIGURA 4- Modelo de elementos finitos comparando o estresse sofrido pelo crânio e cérebro com impacto linear (acima) e oblíquo (abaixo) e suas lesões resultantes.

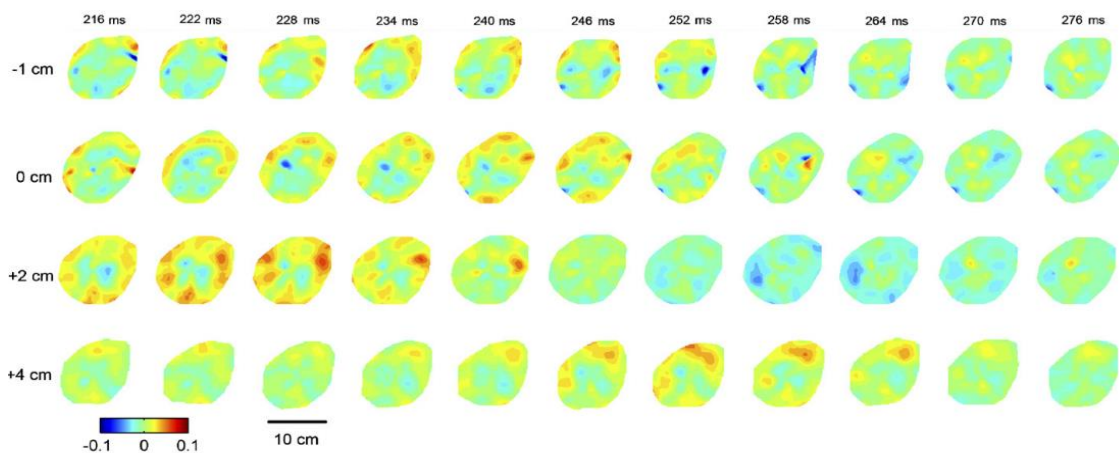


Fonte: modificado de (KLEIVEN, 2013)

A Cinemática e Dinâmica são compreendidas pela Mecânica Clássica de Newton. Ela tem a capacidade para calcular energia transferida e a aceleração linear e rotacional sofrida por atletas na concussão causada pelo esporte (BARTH et al., 2001).

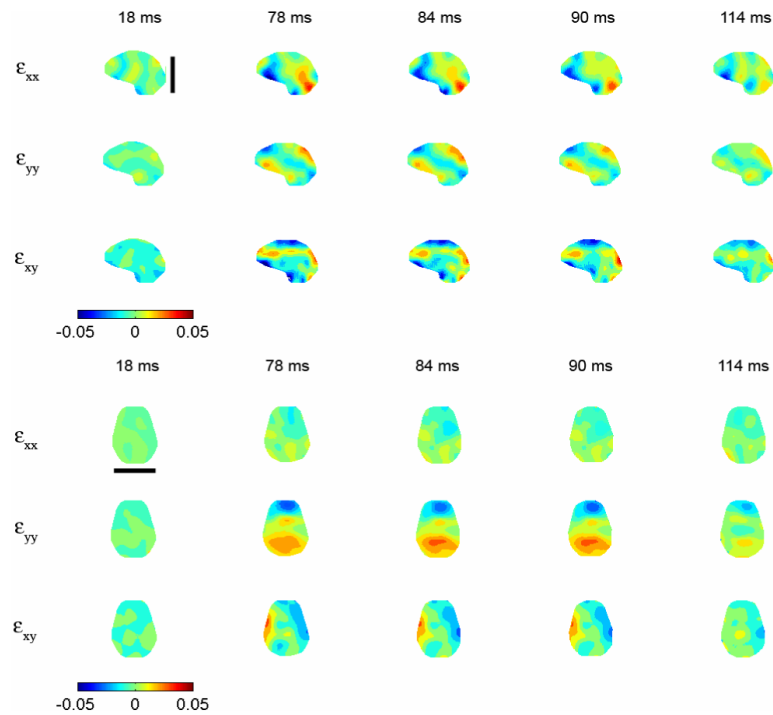
Já sobre as propriedades biomecânicas do cérebro, atualmente dependem de métodos matemáticos complexos que foram desenvolvidos em associação ou não a métodos de imagem de ressonância magnética nuclear (RMN) e RMN elastográfica para determinar e caracterizar de forma quantitativa e precisa o tecido mole (Figura 5 e 6).

FIGURA 5- Imagens de RMN demonstrando estresse (vermelho estiramento e azul encurtamento) nas regiões do cérebro durante a aceleração rotacional.



Fonte: (SABET et al., 2008)

FIGURA 6- Imagens de RMN demonstrando estresse (vermelho estiramento e azul encurtamento) nas regiões do cérebro durante a aceleração linear.



Fonte: (SABET et al., 2008)

Por outro lado, essas propriedades biomecânicas podem ser determinadas usando estudos reológicos em animais ou cérebros humanos (PAYAN; OHAYON, 2017). Medições experimentais (obtidas por compressão, tensão ou sucção dos tecidos) estão correlacionados com a simulação numérica de um modelo de elementos finitos (EF) (Figura 4) (PAYAN; OHAYON, 2017). O método de EF é um método aproximativo, onde a estrutura complexa é decomposta numa malha de elementos de forma regular. Cada um destes elementos é definido por vários nós, sendo que os elementos discretos da estrutura são interligados entre si por estes, onde cada um deles define um campo de deslocamento (KLEIVEN, 2007).

Mesmo que os comportamentos altamente não lineares sejam frequentemente relatados por estudos reológicos, a maioria dos modelos biomecânicos do cérebro são simulados pela lei elástica linear. A escolha é

justificada por autores com base na capacidade de evidenciar pequenas deformações observadas, requisitos de tempo de execução, ou tipo de cargas aplicadas no órgão. Com poucas exceções, como: parâmetros de rigidez muito baixos (PAYAN; OHAYON, 2017).

Quando a cabeça é atingida, o crânio acelera enquanto o cérebro fica para trás devido a sua própria inércia, resultando em um movimento relativo entre crânio e o cérebro. Isso provoca deformações e gradientes de pressão no tecido cerebral (ROWSON et al., 2016). Sendo assim, todos os elementos que compõe o tecido nervoso, neurônios, células gliais e vasos sanguíneos são afetados (ROWSON et al., 2016).

Mais especificamente a base do cérebro fica restringida de movimento pelas diversas estruturas associadas a elementos ósseos na base do crânio. A hipófise na sela túrcica, artérias carótidas, nervos ópticos, nervos oculomotores, trato olfativo e dura-máter. Dessa forma, essas partes deformam o parênquima cerebral mais móvel. Isso resulta na rotação do cérebro em torno dessa região, torcendo o tronco cerebral e provocando estresse na região. A parte anterior é comprimida e a posterior esticada pelos efeitos inerciais, afetando principalmente os lobos frontais, parietais, temporais e occipital. Principalmente as partes profundas dos sulcos cerebrais. Por fim as estruturas da base contêm o movimento de rotação. O encéfalo retorna à posição natural girando no sentido inverso, ocasionando novamente a compressão da parte anterior e o alongamento da posterior (BAYLY et al., 2005). Vale ressaltar que todos esses movimentos são ínfimos, a diferença de espaço gerado pelo impacto entre o crânio e cérebro é de no máximo 7mm (GORIELY et al., 2015).

4.2.4 Cascata neurobioquímica e micro lesões da concussão

A principal marca da concussão é que após uma força biomecânica ser aplicada ao cérebro surgem sinais e sintomas neurológicos característicos. Esses surgem sem nenhuma alteração macroscópica ou

achados de exames de imagem e acabam se resolvendo com o tempo. Então acredita-se que os efeitos perceptíveis são resultado, principalmente de alterações funcionais e micro lesões estruturais do tecido nervoso (GIZA; HOVDA, 2015).

Estudos recentes veem elucidando a neurobiologia e a neurocascata de eventos bioquímicos e estruturais que compreendem prejuízos bioenergéticos, alteração de citoesqueleto e axônio. Disfunção da neurotransmissão e vulnerabilidade para morte celular precoce e danos crônicos (GIZA; HOVDA, 2015).

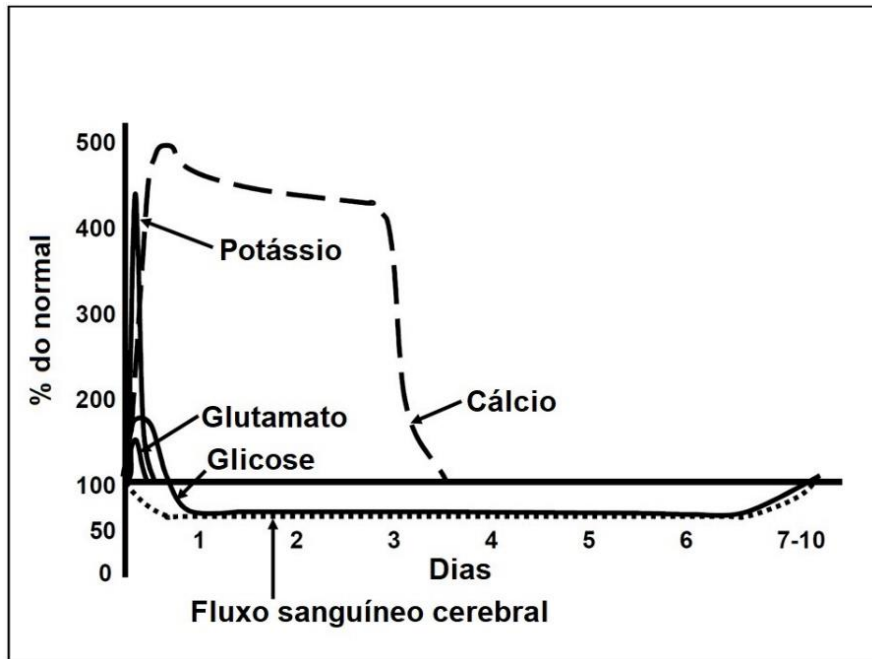
Logo após o impacto ocorre a formação de poros nas membranas celulares, devido a forças mecânicas, resultando em um efluxo de potássio e influxo de sódio e cálcio. Esse fluxo causa uma despolarização, alterando funcionamento dos canais voltagem-dependente de potássio, resultando em uma despolarização não específica e generalizada. Isso contribui para um aumento da liberação de glutamato que estimula receptores NMDA e AMPA causando uma onda supressão neuronal que juntos com a potássio causam um estado chamado de *spreading depression* (GIZA; HOVDA, 2001).

Para restaurar o balanço iônico a bomba de sódio/potássio dependente de ATP trabalha em excesso, aumentando sua demanda energética por glicose na via aeróbia. Isso resulta na diminuição das reservas celulares. A partir de então inicia-se o processo anaeróbio de glicólise, que pode perdurar por até 4 horas depois do impacto. Por consequência, um aumento da produção e acúmulo de lactato, gerando uma acidose que pode causar danos a membrana celular, alteração da barreira hematoencefálica e edema cerebral (BARKHOUDARIAN et al., 2011).

O excesso de cálcio intracelular (devido aos poros da membrana e ativação de receptor inotrópico ativado por glutamato/aspartato rNMDA), que pode perdurar de 2 a 4 dias após o impacto, resulta no sequestro desse íon por parte da mitocôndria, levando a um metabolismo oxidativo prejudicado e a perturbações no sistema energético (GIZA; HOVDA, 2001). Isso acaba ocasionando uma sobrecarga no sistema antioxidativo, que pode levar a danos devido a radicais livres (Figura 7). Além desses fatores, o excesso de

cálcio intracelular também é capaz de ativar a via das caspases, resultando na apoptose celular (BARKHOUDARIAN et al., 2011).

FIGURA 7 – Cascata neurobioquímica ocorrida após uma concussão.



Fonte: Modificado de (GIZA; HOVDA, 2015)

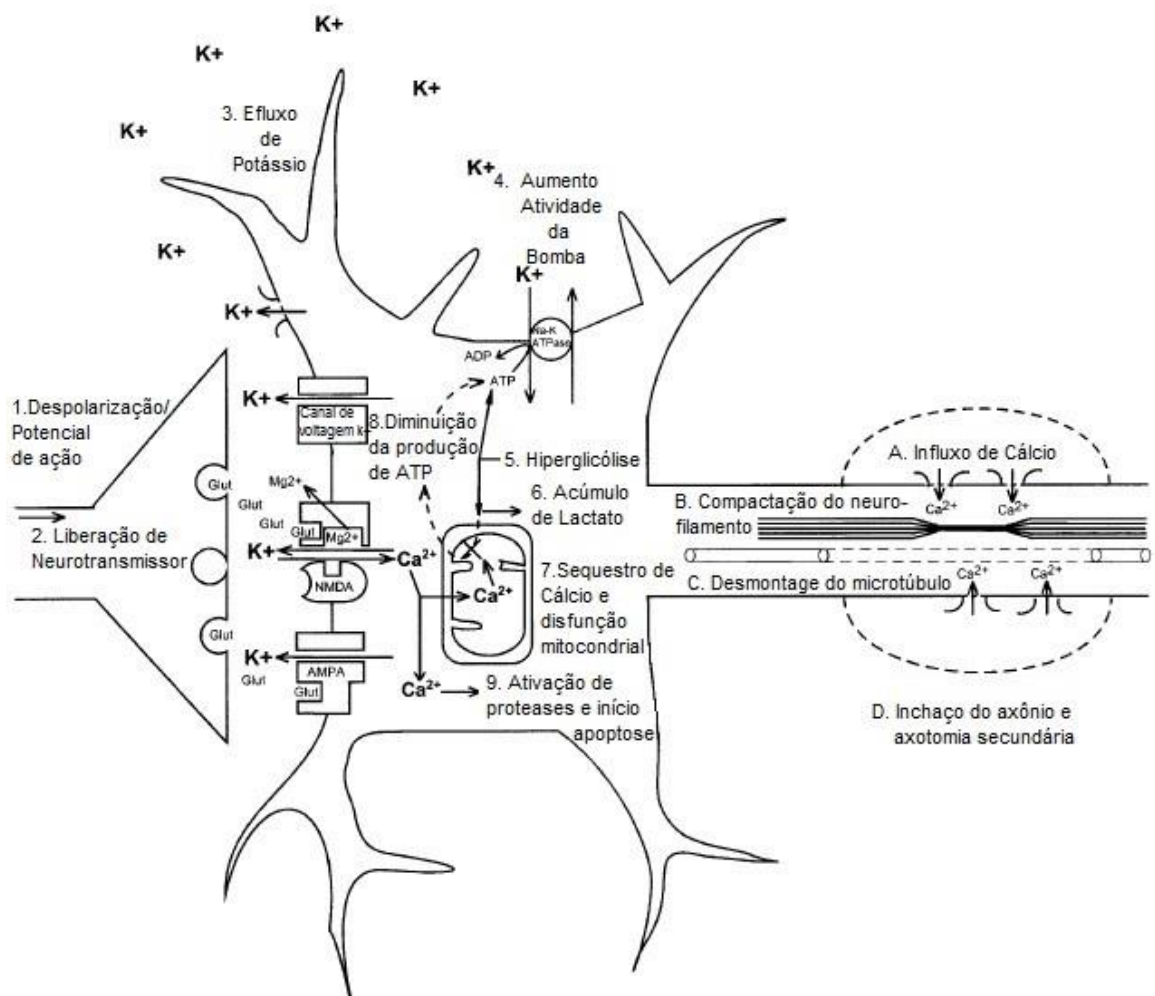
Rápidas forças de aceleração e desaceleração, junto com forças de rotação aplicadas no cérebro, provocam uma distensão de todos os componentes cerebrais, incluindo neurônios, células gliais e vasos sanguíneos. Os axônios que percorrem uma longa distância dentro do tecido, são especialmente sensíveis aos estiramentos mecânicos. Isso ocasiona a alteração da permeabilidade do axolema e também ao rompimento de microtúbulos e neurofilamentos. Esses fatores caracterizam a lesão axonal difusa (LAD) (LING et al., 2015).

Mais especificamente, as principais consequências são: a despolarização dos neurônios e a alteração da permeabilidade da membrana dos axônios. Esses comprometimentos acarretam um intenso influxo de cálcio que propicia a compactação dos neurofilamentos.

Outra influência do aumento do cálcio intracelular é a ativação via da fosforilação ou das calpaínas que levam a proteólise da espectrina, integrina (também degradada nas células vasculares) e do neurofilamento, podendo ocasionar seu próprio colapso. Todos esses fatores culminam em um processo de desmontagem contínua dos microtúbulos (GIZA; HOVDA, 2015).

A fragmentação do microtúbulo resulta na interferência do transporte axonal bidirecional. Há isolamento da sinapse e diminui a neurotransmissão. Ainda mais, o acúmulo de organelas, que são transportadas pelo axônio e param no ponto danificado, ocasiona o inchaço do local, levando a uma constrição que, por consequência, pode gerar uma axotomia secundária e formação de bulbos axonais (Figura 8) (BARKHOUDARIAN et al., 2011).

FIGURA 8 – Cascata neurobioquímica caracterizando alterações e micro lesões cerebrais após a concussão.



Fonte: Modificado de (GIZA; HOVDA, 2001)

Estudos recentes vêm demonstrando que alterações inflamatórias também acontecem após a concussão. Foi detectado que a ativação e infiltração de micróglia possuem um papel fundamental no sistema imune do cérebro e na manutenção da inflamação pós trauma (MCCRORY et al., 2017). Foi detectado o aumento da produção de citocinas, quimiocinas e de genes pró inflamatórios (GIZA; HOVDA, 2015). As micróglia parecem responder aos axônios lesionados, projetando sobre eles longos processos citoplasmáticos, formando uma barreira entre o tecido lesionado e saudável. Porém, ainda não se sabe se essa resposta é negativa pelo fato de diminuir a sobrevivência da célula ou se positiva pela recuperação dos axônios lesionados (LING et al., 2015).

Existe um modelo de teoria em desenvolvimento que com base em alguns elementos, é chamada “imunoexcitotoxicidade”. Ela associa a liberação de glutamato, mais a estimulação imune de receptores de estresse oxidativo e prejuízo celular posterior em processos correlacionados. Ela afirma, que depois do impacto, as micróglia continuam ativas, liberando citocinas, quimiocinas e principalmente glutamato, aspartato e ácido quinolônico, enquanto continuam recrutando astrócitos (principal reserva de aspartato e glutamato). Esse processo resulta em um acúmulo neurotóxico (BLAYLOCK; MAROON, 2011).

4.2.5 Efeito Crônico

Os processos fisiopatológicos que levam ao desenvolvimento da ETC, cuja característica principal é a deposição de proteína tau hiperfosforilada (p-tau), além das alterações macroscópicas observadas, ainda não estão bem esclarecidos. Contudo, os impactos repetitivos na cabeça são apontados como um importante fator na etiologia da ETC e, por consequência, a lesão cerebral é considerada necessária para seu desenvolvimento (MCKEE; ALOSCO; et al., 2016). Porém, nem todos os indivíduos que tem histórico de repetidos impactos na cabeça desenvolveram ETC, em contrapartida todos os indivíduos diagnosticados com a condição apresentaram esse histórico

(MCKEE et al., 2013;OMALU et al., 2011). Entretanto essa afirmação não pode ser totalmente validada, porque isso pode ser causado por um viés na hora da amostragem dos casos para estudo (ASKEN et al., 2017).

Fatores adicionais sugeridos para a contribuição do desenvolvimento da ETC incluem ambiente, genética, características de lesão, idade de exposição à primeira lesão, tipo e gravidade da lesão, número de impactos, duração entre lesões, tempo de vida que é exposto a repetitivos impactos (OJO et al., 2016). No entanto, apesar da escassez de informações sobre como a proteína tau progride ao longo do tempo na ETC, a própria proteína tau e os processos que contribuem para a sua disfunção têm sido bem caracterizados na literatura, graças em grande parte, à DA (KULBE; HALL, 2017).

Os aspectos macroscópicos estão vinculados à exposição a diversos impactos durante um longo período de tempo. As alterações de pressão geradas pelos impactos no fluido cerebrospinal (FC), resulta no aumento dos ventrículos cerebrais e provocando as alterações do *septum pellucidum*. A hipotrofia e despigmentação se associa ao processo neurodegenerativo (MCKEE et al., 2010).

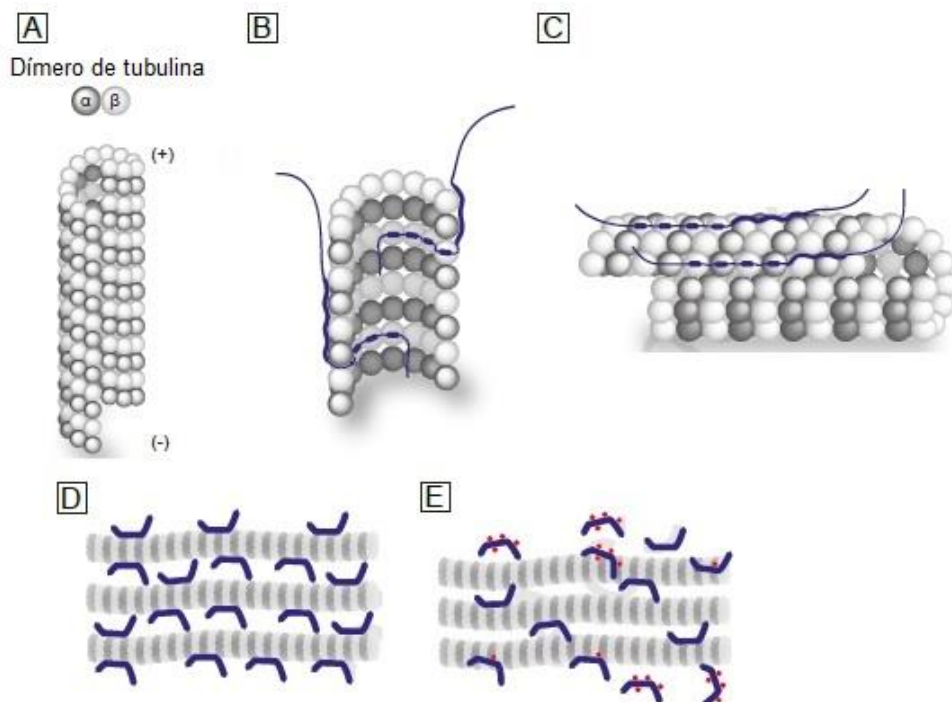
Em aspectos microscópicos compreender o funcionamento da proteína tau é fundamental para o processo de desenvolvimento da ETC. A tau é codificada por um único gene chamado "proteína tau associado a microtúbulos" (MAPT), localizado no cromossomo 17q21.31. Em humanos, o *splicing* alternativo gera seis isoformas de tau. Elas podem conter três (3R) ou quatro (4R) sítios repetidos de ligação a microtúbulos, levando à formação de isoformas com características diferentes. No cérebro adulto as seis isoformas são expressas nos neurônios em proporções iguais e se encontram, principalmente nos axônios (ARENDRT et al., 2016). Na ETC já foi visto que existe uma expressão desproporcional de 2 para 1 da forma 4R em relação a 3R (KULBE; HALL, 2017).

A principal função da proteína tau é se associar aos microtúbulos e promover a polimerização da tubulina, regular sua estabilidade e determinar seu espaçamento, por meio das interações com a tubulina, que é um

processo dinâmico. A tau estabiliza mecanicamente e endurece os microtúbulos, permitindo que os microtúbulos axonais suportem a estrutura longa e estendida do axônio (ARENDRT et al., 2016). Além disso, ela está envolvida na regulação da morfogênese, diferenciação, polaridade de neuritos, crescimento e alongamento de axônios, plasticidade neuronal, transporte axonal e regulação de vias de sinalização (ARENDRT et al., 2016).

A capacidade da proteína tau de se associar a microtúbulos pode ser regulada por sua fosforilação (Figura 9). Isso justifica a sua grande quantidade de serina e treonina, o que a torna um bom substrato para fosfatases e proteínas cinases. Quando a tau está fosforilada, ela perde a capacidade de se associar aos microtúbulos (KULBE; HALL, 2017).

FIGURA 9- Ligação da proteína tau a microtúbulos. A- Estrutura microtúbulo feita pelos dímeros de tubulina. B e C- Interação da proteína tau para estabilizar os microtúbulos. D e E - Dinâmica de fosforilação e associação com os microtúbulos (fosfato representado em vermelho).



Fonte: modificado de (ARENDRT et al., 2016)

Uma característica das taupatias, como ETC e DA, é a hiperfosforilação da tau, onde ocorre a fosforilação em resíduos específicos

num processo ordenado, levando à agregação de tau e à formação de oligômeros. Os mecanismos relativos à toxicidade da tau nas doenças neurodegenerativas permanecem controversos (KULBE; HALL, 2017). A toxicidade pode ser associada, em parte, à alteração de local da tau e/ou ao transporte axonal disfuncional. A maioria da tau está localizada nos axônios, no entanto, a hiperfosforilação resulta na redistribuição do axônio para o compartimento somatodendrítico, um efeito que é suficiente para prejudicar a função sináptica. Vários estudos mostraram que as isoformas patológicas da tau também prejudicam o transporte axonal rápido (KULBE; HALL, 2017). Assume-se que a maior concentração de tau não ligada promove dobramento incorreto da mesma, o que resulta em alterações conformacionais, aumentando a probabilidade de agregação e formação de fibrilas subsequentes (ARENDDT et al., 2016).

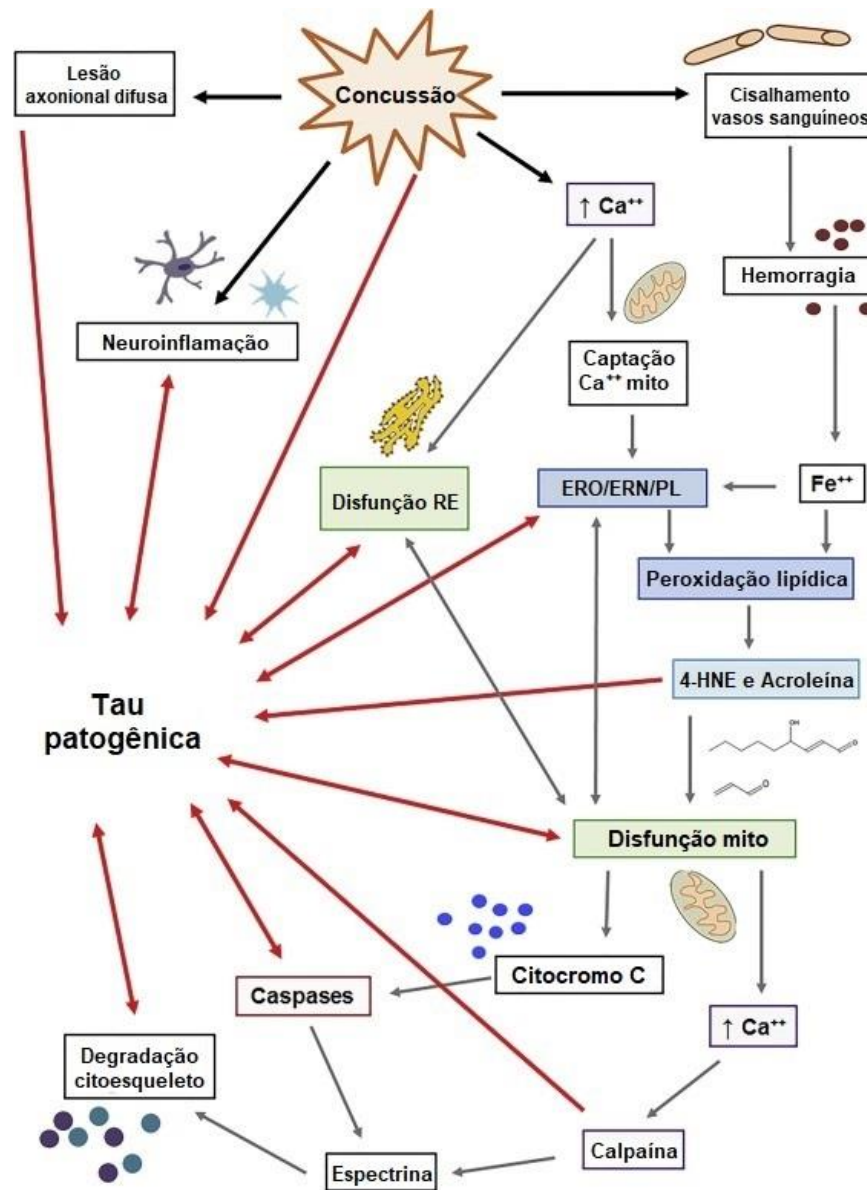
Evidências cumulativas agora indicam que não são os grandes agregados fibrilares de tau, mas provavelmente os agregados de tau oligoméricos pré-fibrilares solúveis, que representam as espécies de tau nocivas (tóxicas). Descobertas recentes sobre uma dissociação entre a tau e o comprometimento funcional em camundongos transgênicos levantaram dúvidas ainda mais gerais sobre o papel patogênico dos agregados de tau e argumentam a favor de um papel patogênico da tau na sinapse. Em vez disso, os agregados fibrilares de tau podem ser manifestações tardias que podem contribuir para a progressão da doença, por interferir fisicamente nas funções celulares normais (ARENDDT et al., 2016). Também existem relatos mostrando que a tau oligomérica e suas formas clivadas, possuem uma propensão aumentada para agregação em comparação com a tau inteira (KULBE; HALL, 2017).

Além dos fatores anteriores, considera-se que a tau tenha propriedades semelhantes a príons, o que provavelmente contribui para a disseminação intracelular, inter-regional e trans-sináptica da tau patológica. Ela pode ser secretada pelos neurônios diretamente para o meio extracelular ou em exossomos ou vesículas de membrana. Em neurônios saudáveis, a liberação de tau é induzida por atividade neuronal. No entanto, a atividade neuronal é alterada após uma concussão e em cérebros com taupatia,

provavelmente resultando em liberação anormal de tau. Uma vez secretada, ela tem a capacidade de induzir o dobramento incorreto em outras células e gerar agregação de tau. Também possui a habilidade de formar filamentos e emaranhados com tau não fosforilada (KRIEGEL et al., 2018).

O processo no qual as consequências de repetidos impactos agudos na cabeça se desenvolve na ETC ainda precisa ser estabelecida. No entanto, os mecanismos que podem iniciar a formação da tau patológica, bem como os mecanismos pelos quais a tau pode induzir disfunção celular são paralelos a muitos dos mecanismos primários da concussão, incluindo danos por espécies reativas de oxigênio e aldeídos neurotóxicos derivados de peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial, estresse do retículo endoplasmático, calpaína e ativação de caspases e inflamação (Figura 10). Além disso, sabe-se que o próprio trauma no cérebro é capaz de gerar tau hiperfosforilada e causar disfunção do proteassomo, que tem como função degradar proteínas tau anormais (KULBE; HALL, 2017).

FIGURA 10- Mecanismos de interação entre a concussão e a formação de tau patológicos demonstrando várias relações cíclicas entre os dois.



Fonte: modificado de (KULBE; HALL, 2017)

A concussão induz a LAD, neuroinflamação, aumento do cálcio intracelular, cisalhamento dos vasos sanguíneos e hiperfosforilação da tau. A LAD causa a desestabilização dos microtúbulos e deslocamento tau. A LAD causa a desestabilização dos microtúbulos e deslocamento tau. A captação de cálcio pelo retículo endoplasmático (RE) e a mitocôndria levam à disfunção da organela, incluindo aumentos de espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) e peroxinitrito (PN), início da peroxidação lipídica (LP) e formação de 4 hidroxinonenal (4-HNE) e acroleína. O ferro derivado de hemorragia catalisa a formação de espécies reativas e LP. O 4-HNE e a acroleína ligam-se às proteínas mitocondriais, exacerbando a disfunção e

gerando espécies reativas. As mitocôndrias disfuncionais aumentam a disfunção do ER, liberam o citocromo C, que ativa as caspases e expulsam o cálcio para o citosol, que ativa a calpaína. Calpaína cliva as proteínas do citoesqueleto (por exemplo, espectrina) resultando na degradação do citoesqueleto. Neuroinflamação, disfunção RE, ERO / ERN / PN, disfunção mitocondrial, ativação de caspase / calpaína e degradação do citoesqueleto contribuem para a formação de tau patológica (por exemplo, modificação pós-traducional, mudança conformacional, agregação, etc.). Em contrapartida, o tau patológico contribui para neuroinflamação, disfunção do RE, geração de ERO / ERN / PN, disfunção mitocondrial, ativação de caspases e degeneração do citoesqueleto (KULBE; HALL, 2017).

4.2.6 Fatores genéticos

O alelo APOE ϵ 4 também tem sido associado a desfechos desfavoráveis após traumatismo craniano encefálico (TCE). Um estudo descobriu que portadores do alelo ϵ 4 com história de TCE eram mais propensos a desenvolver DA do que portadores sem TCE (TEASDALE et al., 1997).

Outros estudos relataram maior tempo de recuperação e déficits mais graves após traumatismo craniano em boxeadores (JORDAN et al., 1997). E em jogadores profissionais de futebol americano (KUTNER et al., 2000). Além disso, num estudo de atletas com ETC confirmado e sem outra doença neurodegenerativa comórbida, ϵ 4 homozigotos foram super-representados quando comparados a uma amostra normativa da mesma idade (STERN et al., 2016). Embora os achados indiquem que a APOE pode aumentar o risco de desenvolver ETC, é necessária uma quantidade maior de pesquisas para entender completamente o relacionamento.

Ainda mais, genes como o MAPT, progranulina (GRN), o gene de leitura aberta 72 do cromossomo 9 (C9ORF72), o gene da proteína de ligação ao TAR (TARDBP) e o gene da monoamina-oxidase, uma variedade de repetições em *tandem* de número variável (MAOA-VNTR) não devem ser desconsiderados (STERN et al., 2016).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas sobre a ETC cresceram exponencialmente na última década. Isso se deve, principalmente, ao alarde causado na mídia e na comunidade científica devido a trabalhos publicados sobre a ocorrência da condição em ex jogadores profissionais de futebol americano. O ganho de notoriedade impulsionou uma série de estudos que procuram esmiuçar tema. Surgiram novas definições mais específicas, que procuram definir melhor a condição, da mesma forma que houve um movimento intenso no mundo esportivo para tentar entender, avaliar e prevenir as concussões e seus possíveis efeitos. Entretanto ainda resta um longo caminho pela frente. Achados recentes esclareceram muitos fatores, porém pontos nevrálgicos sobre a epidemiologia, patogênese, diagnóstico, prognóstico e condutas clínicas ainda permanecem obscuros.

O cérebro possui características mecânicas muito complexas que dificultam o entendimento da sua dinâmica quando exposto ao estresse. Os mecanismos envolvidos na fisiopatogenia de como os efeitos agudos de repetidos impactos na cabeça se totalizam em uma condição crônica não é totalmente conhecido, bem como sua influência para gerar a hiperfosforilação da proteína tau e sua deposição no tecido nervoso. Também é importante correlacionar como os depósitos dessa proteína geram as alterações motoras, cognitivas e de humor. Fatores genéticos e outros elementos não traumáticos, como hábitos de vida, comorbidades e consumo de drogas também precisam ser bem elucidados.

Atualmente, a ETC não pode ser diagnosticada durante a vida, principalmente devido à falta de biomarcadores *in vivo* para detectar presença da doença, além da falta de critérios clínicos validados para o diagnóstico. Um grande passo foi o estabelecimento de um critério patológico pelo NINDS/NIBIB para seu diagnóstico *post-mortem*. Com a necessidade urgente de estabelecer um diagnóstico *in vivo*, outras novidades promissoras são o

descobrimto de possíveis biomarcadores. A quimiocina CCL11 e os exossomos de proteína tau se mostram sensíveis e específicos para detectar a ETC e até mesmo quantificar as alterações *in vivo*. Em paralelo, se desenvolve outra ferramenta fundamental, o diagnóstico por imagem. A PET, associada com ligantes específicos de proteína tau, já obtiveram resultados favoráveis em humanos e se encontram em período de ensaio clínico.

Entretanto, a avaliação das manifestações clínicas ainda permanece confusa e inespecífica. É necessário um consenso para avaliar e estabelecer um critério para um diagnóstico clínico psiquiátrico. Contudo, o advento de ferramentas para diagnóstico *in vivo* irá certamente colaborar para o avanço dessa área. Então, se poderá fazer um julgamento criterioso, tornando possível um prognóstico e o desenvolvimento de condutas clínicas.

Devido ao relativo baixo número de casos estudados, especificidade da população atingida, somado ao viés na hora de corte de seleção e o curto período de tempo que existe um critério para identificação da ETC, são requeridos mais estudos epidemiológicos longitudinais, por um período maior de tempo, para realmente estabelecer a relação causal, além de correlacionar os números, intensidade, intervalo dos impactos para avaliar qual é o verdadeiro risco de exposição e a propensão para desenvolver a ETC.

REFERÊNCIAS

ARENDDT, T.; STIELER, J. T.; HOLZER, M. Tau and tauopathies. **Brain Research Bulletin**, v. 126, p. 238–292, 2016.

AREZA-FEGYVERES, R.; CARAMELLI, P.; NITRINI, R. Encefalopatia traumática crônica do boxeador (dementia pugilistica). **Revista de Psiquiatria Clínica**, 2005.

ASKEN, B. M.; SULLAN, M. J.; DEKOSKY, S. T.; JAFFEE, M. S.; BAUER, R. M. Research gaps and controversies in chronic traumatic encephalopathy: A review. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 10, p. 1255–1262, 2017.

AUBRY, M.; CANTU, R.; DVORAK, J.; et al. Summary and agreement statement of the first International Conference on Concussion in Sport, Vienna 2001. **British Journal of Sports Medicine**, v. 36, n. 1, p. 6 LP-7, 2002.

BARKHOUDARIAN, G.; HOVDA, D. A.; GIZA, C. C. The Molecular Pathophysiology of Concussive Brain Injury. **Clinics in Sports Medicine**, v. 30, n. 1, p. 33–48, 2011.

BARON, D. A.; REARDON, C. L.; DEFRANCO, J.; BARON, S. H. Concussion in Sports. **Clinical Sports Psychiatry: An International Perspective**, v. 10065, p. 89–101, 2013.

BARTH, J. T.; FREEMAN, J. R.; BROSHEK, D. K.; VARNEY, R. N. Acceleration-Deceleration Sport-Related Concussion: The Gravity of It All. **Journal of Athletic Training**, v. 36, n. 3, p. 253–256, 2001.

BAYLY, P. V.; COHEN, T. S.; LEISTER, E. P.; et al. Deformation of the Human Brain Induced by Mild Acceleration. **Journal of Neurotrauma**, v. 22, n. 8, p. 845–856, 2005.

BERNICK, C.; BANKS, S. J.; SHIN, W.; et al. Repeated head trauma is associated with smaller thalamic volumes and slower processing speed: The Professional Fighters' Brain Health Study. **British Journal of Sports Medicine**, v. 49, n. 15, p. 1007–1011, 2015.

BLAYLOCK, R.; MAROON, J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis. **Surgical Neurology International**, v. 2, n. 1, p. 107, 2011.

BOGOSLOVSKY, T.; GILL, J.; JEROMIN, A.; DAVIS, C.; DIAZ-ARRASTIA, R. Fluid Biomarkers of Traumatic Brain Injury and Intended Context of Use. **Diagnostics**, v. 6, n. 4, p. 37, 2016.

BROGLIO, S. P.; ECKNER, J. T.; KUTCHER, J. S. Field-based measures of head impacts in high school football athletes. **Current opinion in pediatrics**, v. 24, n. 6, p. 702–708, 2012.

CHERRY, J. D.; STEIN, T. D.; TRIPODIS, Y.; et al. CCL11 is increased in the CNS in chronic traumatic encephalopathy but not in Alzheimer's disease. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. 1–14, 2017.

COCHRANE, G. D.; OWEN, M.; ACKERSON, J. D.; HALE, M. H.; GOULD, S. Exploration of US men's professional sport organization concussion policies. **Physician and Sportsmedicine**, v. 45, n. 2, p. 178–183, 2017.

CUSIMANO, M. D. ET AL. Assessment of head collision events during the 2014 fifa world cup tournament. **JAMA**, v. 317, n. 24, p. 2548–2549, 2017.

DEKOSKY, S. T.; GANDY, S. Acute and chronic traumatic encephalopathies: pathogenesis and biomarkers. **Nat Rev Neurol**, v. 9, n. 4, p. 192–200, 2014.

DORMINY, M.; HOOGEVEEN, A.; TIERNEY, R. T.; et al. Effect of soccer heading ball speed on S100B, sideline concussion assessments and head impact kinematics. **Brain Injury**, v. 29, n. 10, p. 1158–1164, 2015.

ECHEMENDIA, R. J.; MEEUWISSE, W.; MCCRORY, P.; et al. The Concussion Recognition Tool 5th Edition (CRT5): Background and rationale. **British journal of sports medicine**, v. 51, n. 11, p. 870–871, 2017.

FÖRSTL, H.; HAASS, C.; HEMMER, B.; MEYER, B.; HALLE, M. Boxing—Acute complications and late sequelae. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 108, n. 9, p. 835–840, 2011.

GANDY, S.; IKONOMOVIC, M. D.; MITSIS, E.; et al. Chronic traumatic encephalopathy: clinical-biomarker correlations and current concepts in pathogenesis. **Mol Neurodegener**, v. 9, p. 37, 2014.

GAVETT, B.; STERN, R.; MCKEE, A. Chronic Traumatic Encephalopathy. **Neurosurgery**, v. 30, n. 1, p. 1–10, 2012.

GIZA, C. C.; HOVDA, D. A. The Neurometabolic Cascade of Concussion. **Journal of athletic training**, v. 36, n. 3, p. 228–235, 2001.

GIZA, C. C.; HOVDA, D. A. The new neurometabolic cascade of concussion. **Neurosurgery**, v. 75, n. 0 4, p. S24–S33, 2015.

GORIELY, A.; GEERS, M. G. D.; HOLZAPFEL, G. A.; et al. Mechanics of the brain: perspectives, challenges, and opportunities. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, v. 14, n. 5, p. 931–965, 2015.

IVANCEVIC, V. G. New mechanics of traumatic brain injury. **Cognitive Neurodynamics**, v. 3, n. 3, p. 281–293, 2009.

IVERSON, G. L.; KEENE, C. D.; PERRY, G.; CASTELLANI, R. J. The Need to Separate Chronic Traumatic Encephalopathy Neuropathology from Clinical Features. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 61, n. 1, p. 17–28, 2017.

JORDAN, D.; RELKIN, N. R.; RAVDIN, L. D.; et al. Apolipoprotein Chronic Traumatic Brain Injury in Boxing. **Jama**, v. 278, p. 136–140, 1997.

JUNGE, A.; DVORAK, J. Injury surveillance in the world football tournaments 1998-2012. **British Journal of Sports Medicine**, v. 47, n. 12, p. 782–788, 2013.

KLEIVEN, S. A Parametric Study of Energy Absorbing Foams for Head Injury Prevention. **The 20th ESV Conference Proceedings**, , n. 07, p. 1–12, 2007.

KLEIVEN, S. Why Most Traumatic Brain Injuries are Not Caused by Linear Acceleration but Skull Fractures are . **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology** , 2013.

KRIEGEL, J.; PAPADOPOULOS, Z.; MCKEE, A. C. Chronic traumatic encephalopathy: Is latency in symptom onset explained by tau propagation? **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 2, p. 1–12, 2018.

KULBE, J. R.; HALL, E. D. **Chronic traumatic encephalopathy-integration of canonical traumatic brain injury secondary injury mechanisms with tau pathology**. Elsevier Ltd, 2017.

KUTNER, K. C.; ERLANGER, D. M.; TSAI, J.; JORDAN, B.; RELKIN, N. R. Lower cognitive performance of older football players possessing apolipoprotein E epsilon4. **Neurosurgery**, v. 47, n. 3, p. 651–658, 2000.

LANGLOIS, J. A.; WESLEY, R.-B.; MARLENA, M. W. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: A brief overview. **Journal of Head Trauma Rehabilitation**, 2006.

LING, H.; HARDY, J.; ZETTERBERG, H. Neurological consequences of traumatic brain injuries in sports. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 66, n. PB, p. 114–122, 2015.

MAHAR, I.; ALOSCO, M. L.; MCKEE, A. C. Psychiatric phenotypes in chronic traumatic encephalopathy. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 83, p. 622–630, 2017.

MAINWARING, L.; FERDINAND PENNOCK, K. M.; MYLABATHULA, S.; ALAVIE, B. Z. Subconcussive head impacts in sport: A systematic review of the evidence. **International Journal of Psychophysiology**, , n. January, p. 0–1, 2018.

MCCRORY, P.; MEEUWISSE, W.; DVORAK, J.; et al. Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. **British Journal of Sports Medicine**, p. bjsports-2017-097699, 2017.

MCKEE, A. C.; ALOSCO, M. L.; HUBER, B. R. Repetitive Head Impacts and Chronic Traumatic Encephalopathy. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 529–535, 2016.

MCKEE, A. C.; CAIRNS, N. J.; DICKSON, D. W.; et al. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. **Acta Neuropathologica**, v. 131, n. 1, p. 75–86, 2016.

MCKEE, A. C.; CANTU, R. C.; NOWINSKI, C. J.; et al. Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes: Progressive Tauopathy following Repetitive Head Injury. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 68, n. 7, p. 709–735, 2009.

MCKEE, A. C.; CANTU, R. C.; NOWINSKI, C. J.; et al. TDP-43 Proteinopathy and Motor Neuron Disease in Chronic Traumatic Encephalopathy. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 68, n. 7, p. 709–735, 2010.

MCKEE, A. C.; DANESHVAR, D. H.; ALVAREZ, V. E.; STEIN, T. D. **The neuropathology of sport**. 2014.

MCKEE, A. C.; STEIN, T. D.; KIERNAN, P. T.; ALVAREZ, V. E. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. **Brain Pathology**, v. 25, n. 3, p. 350–364, 2015.

MCKEE, A. C.; STEIN, T. D.; NOWINSKI, C. J.; et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. **Brain**, v. 136, n. 1, p. 43–64, 2012.

MCLEAN, A. J.; ANDERSON, R. **Biomechanics of closed head injury**. 2005.

MEANEY, D. F.; SMITH, D. H. Biomechanics of Concussion. **Clinics in sports medicine**, v. 30, n. 1, p. 19–vii, 2011.

MEZ, J.; DANESHVAR, D. H.; KIERNAN, P. T.; et al. Clinicopathological evaluation of chronic traumatic encephalopathy in players of American football. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 318, n. 4, p. 360–370, 2017.

MONTENIGRO, P. H.; BAUGH, C. M.; DANESHVAR, D. H.; et al. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 6, n. 5–8, p. 68, 2014.

MONTENIGRO, P. H.; CORP, D. T.; STEIN, T. D.; CANTU, R. C.; STERN, R. A. Chronic Traumatic Encephalopathy: Historical Origins and Current Perspective. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 11, n. 1, p. 309–330, 2015.

MONTENIGRO, P. H.; CORP, D. T.; STEIN, T. D.; CANTU, R. C.; STERN, R. A. Chronic Traumatic Encephalopathy: Historical Origins and Current Perspective. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 11, n. 1, p. 309–330, 2015.

NATHANSON, J. T.; CONNOLLY, J. G.; YUK, F.; et al. Concussion Incidence in Professional Football: Position-Specific Analysis With Use of a Novel Metric. **Orthopaedic Journal of Sports Medicine**, v. 4, n. 1, p. 1–6, 2016.

NG, T. S. C.; LIN, A. P.; KOERTE, I. K.; et al. Neuroimaging in repetitive brain trauma. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 6, n. 1, p. 1–15, 2014.

OJO, J. O.; MOUZON, B.; ALGAMAL, M.; et al. Chronic repetitive mild traumatic brain injury results in reduced cerebral blood flow, axonal injury, gliosis, and increased T-tau and tau oligomers. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 75, n. 7, p. 636–655, 2016.

OMALU, B.; BAILES, J.; HAMILTON, R. L.; et al. Emerging histomorphologic phenotypes of chronic traumatic encephalopathy in american athletes. **Neurosurgery**, v. 69, n. 1, p. 173–183, 2011.

OMALU, B. I.; DEKOSKY, S. T.; HAMILTON, R. L.; et al. CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY IN A NATIONAL FOOTBALL LEAGUE PLAYER. **Neurosurgery**, v. 57, n. 1, p. 1086–1093, 2006.

PAN, J.; CONNOLLY, I. D.; DANGELMAJER, S.; et al. Sports-related brain injuries: connecting pathology to diagnosis. , v. 40, n. April, p. 1–16, 2016.

PAYAN, Y.; OHAYON, J. **Biomechanics of living organs**. 2017.

REYNOLDS, B. B.; PATRIE, J.; HENRY, E. J.; et al. Comparative Analysis of Head Impact in Contact and Collision Sports. **Journal of Neurotrauma**, v. 34, n. 1, p. 38–49, 2017.

ROWSON, S.; BLAND, M. L.; CAMPOLETTANO, E. T.; et al. Biomechanical Perspectives on Concussion in Sport. **Sports medicine and arthroscopy review**, v. 24, n. 3, p. 100–107, 2016.

SABET, A. A.; CHRISTOFOROU, E.; ZATLIN, B.; GENIN, G. M.; BAYLY, P. V. Deformation of the human brain induced by mild acceleration. **Journal of Biomechanics**, v. 41, n. 2, p. 307–315, 2008.

SAFINIA, C.; BERSHAD, E. M.; CLARK, H. B.; et al. Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes Involved with High- impact Sports. **Journal of Vascular and Interventional Neurology**, v. 9, n. 2, p. 34–48, 2016.

SOLOMON, G. S.; ZUCKERMAN, S. L. Chronic traumatic encephalopathy in professional sports: Retrospective and prospective views. **Brain Injury**, v. 29, n. 2, p. 164–170, 2015.

SPARKS, P.; LAWRENCE, T.; HINZE, S. Neuroimaging in the Diagnosis of Chronic Traumatic Encephalopathy: A Systematic Review. **Clin J Sport Med**, v. 0, n. 0, p. 1–10, 2017.

STEMPER, B. D.; PINTAR, F. A. Biomechanics of Concussion. **Concussion**, v. 30, n. 1, p. 14–27, 2014.

STERN, R. A.; TRIPODIS, Y.; BAUGH, C. M.; et al. Preliminary study of plasma exosomal tau as a potential biomarker for chronic traumatic encephalopathy. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 51, n. 4, p. 1099–1109, 2016.

STERN, R. A.; DANESHVAR, D. H.; BAUGH, C. M.; et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. **Neurology**, v. 81, p. 1122–1129, 2013.

TEASDALE, G. M.; NICOLL, J. A.; MURRAY, G.; FIDDES, M. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. **The Lancet**, v. 350, n. 9084, p. 1069–1071, 1997.

ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K. Fluid markers of traumatic brain injury. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 66, n. PB, p. 99–102, 2015.