

Traumatismo cranioencefalico como fator desencadeador de neurodegeneração crónica

Daniela Venâncio Dionísio

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Francisco José Alvarez Perez

maio de 2020

Dedicatória

À minha mãe, principal impulsionadora dos meus sucessos, sem a qual não chegaria onde cheguei.

Agradecimentos

Ao Dr. Francisco Alvarez, pela forma como orientou o presente trabalho, pela atenção, disponibilidade e pertinência nas suas críticas e sugestões.

A toda a minha família, sempre presente ao longo da minha vida acadêmica, mesmo quando longe, por todo o suporte nos momentos mais difíceis e pela companhia nos momentos melhores.

Aos meus amigos, pela paciência infinita e companheirismo nos meus anos mais difíceis.

Ao Miguel, por estar sempre ao meu lado.

Resumo

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das principais causas de morte e incapacidade, podendo ter impactos significativos na saúde e bem-estar dos pacientes ao longo das suas vidas.

Apesar de há muito tempo ser reconhecido como um fator de risco para demência, esta associação só recentemente chamou a atenção da comunidade científica e população generalizada através do aumento da consciencialização da prevalência de encefalopatia crónica traumática (ETC) em atletas de desportos de contacto, como o boxe ou o futebol americano, expostos a concussões repetitivas. Porém, o TCE é melhor descrito como uma polipatologia, visto que as suas consequências a longo prazo aparentam ir muito além da ETC, com evidência crescente de que um único TCE moderado a grave poderá também aumentar o risco de desenvolver outras doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (DA) ou a angiopatia amilóide cerebral (AAC).

Assim, o TCE leve repetido, moderado ou grave tem sido reconceptualizado como um distúrbio neurodegenerativo progressivo, enfatizando que, para muitos pacientes, este deve ser considerado como uma condição crónica que requerer cuidados para além da sua fase aguda.

Palavras-chave

Traumatismo cranioencefálico; Neurodegeneração; Encefalopatia póstraumática crónica; Doença de Alzheimer; Angiopatia amilóide cerebral

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is one of the main causes of death and disability and can have significant impacts on the health and well-being of patients throughout their lives.

Although it has long been recognized as a risk factor for dementia, the scientific community and general population have only drawn more attention to this matter recently, due to the increasing awareness of chronic traumatic encephalopathy (CTE) found in contact sports athletes, such as in boxing or football, who are constantly exposed to repetitive concussions.

However, TBI is best described as a poly pathology, as its long-term consequences appear to go well beyond CTE, with increasing evidence suggesting that a single moderate to severe TBI may also increase the risk of developing other neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) or cerebral amyloid angiopathy (CAA).

Thus, mild repeated, moderate or severe TBI has been reconceptualized as a progressive neurodegenerative disorder, emphasizing that, for many patients, it should be considered as a chronic condition that requires care beyond its acute phase.

Keywords

Traumatic brain injury; Neurodegeneration; Chronic traumatic Encephalopathy; Alzheimer's Disease; Cerebral amyloid angiopathy.

Índice

Lista de figuras	xiii
Lista de tabelas	xv
Lista de acrónimos	xvii
1 Introdução	1
1.1 Metodologia	1
2 Traumatismo cranioencefálico	3
3 Potenciais patologias a longo prazo	5
3.1 Encefalopatia pós-traumática crónico	5
3.2 Doença de Alzheimer	7
3.3 Angiopatia amilóide cerebral	8
4 Do traumatismo à neurodegeneração	9
4.1 Dano neuronal	9
4.2 Dano vascular	10
4.3 Neuroinflamação	11
4.4 Hiperfosforilação da proteína tau	13
4.5 Stress oxidativo	14
4.6 Acumulação da amilóide β	16
4.7 TDP-43	18
5 Conclusões e perspetivas futuras	19
Bibliografia	21

Lista de Figuras

Figura 1 – Estadios desencadeados por um traumatismo cranioencefálico e respetivos mecanismos patofisiológicos consequentes.....	9
--	---

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Resultados do estudo “ <i>Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football</i> ” publicado pelo <i>Journal of American Medical Association</i> ⁽¹⁶⁾	6
---	---

Lista de Acrónimos

A β	Amilóide- β
AAC	Angiopatia amilóide cerebral
ADP	Adenosina difosfato
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora da amilóide (<i>Amiloid protein precursor</i>)
ATPase	Adenosinatrifosfatase
AVC	Acidente vascular cerebral
BACE1	Secretase- β (<i>β-site APP-cleaving enzyme 1</i>)
BHE	Barreira hematoencefálica
CDK5	Cinase dependente da ciclina 5
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (<i>Calcitonin gene-related peptide</i>)
DA	Doença de Alzheimer
DAMP	Padrões moleculares associados a danos (<i>Damage-associated molecular pattern</i>)
ENF	Emaranhados neurofibrilares
ERP	Espécies reativas de oxigénio
ETC	Encefalopatia pós-traumática crónica
FHP	Filamentos helicoidais pareados
LNAME	N-nitro-L-arginina-metiléster
SR	Filamentos retos
GSK3 β	<i>Glycogen synthase kinase 3 β</i>
ICC	Impacto cortical controlado
JNK	<i>c-Jun N-terminal cinase</i>
LCR	Líquido cefalorraquidiano
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
NOS	Óxido nítrico sintase
NFL	<i>National Football League</i>
PP	Proteína fosfatase (<i>Protein phosphatase</i>)
SNC	Sistema Nervoso Central
TCE	Traumatismo cranioencefálico

Capítulo 1

Introdução

Um traumatismo cranioencefálico (TCE) pode ter impactos significativos na saúde e bem-estar ao longo da vida de um indivíduo, podendo, em vários casos ser importante considerá-lo como uma condição crónica. O TCE está associado não só a um prejuízo funcional e aumento de mortalidade, como também a um aumento da incidência de várias doenças neurológicas, incluindo epilepsia, AVC e demências. A pesquisa existente em relação ao TCE como fator de risco para estas doenças é ainda muito escassa e limitada, tendo grande parte sido apenas realizada em estudos *post-mortem*. Porém, é cada vez mais evidente uma associação incontestável entre o TCE e a neurodegeneração do sistema nervoso central. Várias respostas inflamatórias e neuríticas ao TCE e à demência sobrepõem-se, indicando que estes podem partilhar mecanismos patológicos comuns e, por conseguinte, que o TCE poderá causar uma cascata patológica que culmina no desenvolvimento de demência.

Apesar de haver ainda poucas certezas quanto aos mecanismos que contribuem para esta relação causa-efeito, vários estudos têm contribuído para a formulação de teorias. Este trabalho visa a explorar estas teorias com o objetivo de melhor compreender a fisiopatologia e consequências deste evento.

A ausência de consciencialização deste problema leva a que grande maioria destes pacientes traumatizados tenham atenção médica apenas na fase aguda, ficando em falta um acompanhamento a longo termo. Deste modo, é difícil estimar quantas pessoas de facto sofrem de consequências crónicas de TCE. O objetivo desta monografia é, portanto, contribuir para uma maior consciencialização e compreensão das consequências a longo prazo do TCE. Isto é importante pois este conhecimento permitirá a identificação de fatores de pior prognóstico e o direcionamento apropriado dos recursos e intervenções de saúde no seu manejo.

1.1 Metodologia

Esta dissertação consiste numa revisão bibliográfica da literatura existente referente às definições e mecanismos patofisiológicos individuais e comuns das patologias em causa, de modo a melhor as compreender e neste sentido, entender de igual forma os aspetos que as conectam. Ao longo deste trabalho, verificamos ainda a veracidade desta conexão através de estudos epidemiológicos e pesquisas experimentais. Assim, através

de uma pesquisa explicativa, este trabalho visa a esclarecer a relação causa-efeito entre um traumatismo cranioencefálico e o estabelecimento de neurodegeneração crónica, identificando os possíveis fatores responsáveis.

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados bibliográficas: PubMed, Medline e ResearchGate. Recorreu-se a palavras chaves como “traumatismo cranioencefálico”, “neurodegeneração pós-traumática”, “polipatologias do TCE”, “consequências crónicas do TCE”, “doença de Alzheimer”, “encefalopatia pós-traumática crónica” e “angiopatia amilóide cerebral”, utilizadas tanto individualmente como em combinação. A pesquisa não foi limitada em termos de tempo, porém deu-se preferência a artigos mais recentemente publicados, a grande maioria destes em inglês. Em termos de ensaios clínicos, tanto modelos animais como humanos foram selecionados.

Capítulo 2

Traumatismo cranioencefálico

Um traumatismo cranioencefálico (TCE) ocorre como consequência de uma força mecânica direta ou indireta aplicada na cabeça. Esta força pode ser, por exemplo, uma aceleração rápida, impacto direto ou penetração de projétil, que leva a uma possível alteração de consciência e/ou perda curta de memória. A sua severidade é classificada segundo a Escala de Coma de Glasgow como leve (13-15), moderada (9-12) ou severa (<9)⁽¹⁾.

Este evento traumático quando moderado ou grave, tem sido associado a um risco 2 e 4 vezes maior, respetivamente, de desenvolver demência⁽²⁾.

Existem fortes evidências experimentais e clínicas de que um único TCE pode causar neurodegeneração progressiva durante meses a anos após o insulto^(3,4,5).

Numa análise de 32 estudos observacionais ⁽⁶⁾, com dados de mais de 2 milhões de indivíduos e mais de 13000 eventos de demência e 8000 eventos de DA, o traumatismo cranioencefálico foi identificado como fator de risco para qualquer tipo de demência incluindo a DA. De facto, observou-se um aumento de 63% do risco de demência e mais especificamente, 51% do risco de DA, quando comparados a indivíduos não-traumatizados. Noutros estudos realizados, usando modelos de percussão fluida para simular o TCE em ratos, foi possível recolher evidências de atrofia progressiva e morte de células neuronais⁽⁴⁾. Mais recentemente, Loane e os seus colegas⁽³⁾, através de ressonância magnética longitudinal e avaliação histológica, demonstraram uma expansão progressiva da lesão e atrofia do hipocampo ao longo de 1 ano após lesão por impacto cortical controlado (ICC) em modelos animais. Vários estudos de imagem clínica realizados até agora relataram também alterações significativas e consistentes de neurodegeneração progressiva após um TCE, por períodos que variam de 6 meses a 4 anos.

Embora a maioria dos casos examinados sejam relativos a TCE moderado a grave, o acumular de vários TCEs leves apresenta também potencial de desencadear uma série de complicações, porém mais subtis e por isso mais difíceis de diagnosticar. Menos de 10% dos pacientes com TCE leve têm alterações perceptíveis em exames de imagem como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada⁽⁷⁾. Isto traz implicações significativas principalmente para atletas que praticam desportos de contato nos quais estas lesões ocorrem com frequência.

Singh et al.⁽⁸⁾, recorreram a ressonância magnética para avaliar a relação entre história clínica de concussão em atletas de futebol americano universitário e alterações no

volume do hipocampo, tendo identificado, nos casos de história clínica positiva, volumes significativamente menores do hipocampo em comparação com controles saudáveis da mesma idade, comprovando uma relação inversa entre o volume do hipocampo e o tempo de reação e anos de atividade.

Um estudo que seguiu 811622 militares por um período médio de 33 anos, encontrou fortes associações entre o TCE e a demência de início jovem (antes dos 65 anos de idade)⁽⁹⁾, levantando a dúvida de se o evento traumático levará ao estabelecimento de neurodegeneração em indivíduos previamente saudáveis ou se este apenas acelera processos neurodegenerativos já subjacentes.

Capítulo 3

Potenciais patologias a longo prazo

Nos últimos anos, várias publicações demonstraram o potencial das consequências do TCE irem além do evento agudo, produzindo efeitos cumulativos e levando a consequências a longo prazo, incluindo distúrbios neurodegenerativos.

O tipo de neurodegeneração subsequente a um TCE parece depender do tipo de lesão, com o TCE moderado e severo associado ao aumento do risco de doença de Alzheimer (DA), o TCE leve repetido associado a encefalopatia pós-traumática crónica (ETC)⁽¹⁰⁾ e o TCE severo em idade pediátrica associado a angiopatia amilóide cerebral (AAC)⁽¹¹⁾.

3.1 Encefalopatia pós-traumática crónica

A encefalopatia pós-traumática crónica é uma das patologias crónicas consequentes do TCE mais estudada e portanto melhor compreendida⁽¹²⁾.

A exposição a TCE leve repetitivo em desportos de contacto como o boxe ou o futebol americano, há muito que fornece as melhores evidências para a associação entre lesão cerebral e risco de doença neurodegenerativa, sendo por isso muitas vezes denominada de Demência pugilística.

A ETC é uma doença neurodegenerativa consequente da acumulação de vários eventos traumáticos, para a qual não existe um diagnóstico *pre-mortem* bem definido nem um tratamento específico. É encontrada principalmente em atletas de desportos de contato e militares, aparentando ser desencadeada pela repetição dos episódios e não pela gravidade de cada um. É uma doença de progressão lenta e, mesmo que a atividade precipitante do trauma seja interrompida, continua a longo prazo, sugerindo que as múltiplas vias moleculares desencadeadas pelo TCE tenham efeitos duradouros.

Embora a exposição a impactos cranianos esteja fortemente ligada ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, fatores adicionais podem contribuir para o desenvolvimento de ETC, como por exemplo a idade (o cérebro jovem pode ser plástico o suficiente para recuperar, ao contrário do cérebro senil), a extensão, natureza e *timing* da lesão; e genética (gene ApoE)⁽¹³⁾.

A ETC é predominantemente uma taupatia, porém, em formas mais graves, poderão ser eventualmente identificados depósitos de amilóide- β ⁽¹³⁾. A observação patológica mais comum é a atrofia cortical generalizada leve a moderada. Microscopicamente, a ETC é caracterizada pela deposição irregular de emaranhados neurofibrilares (ENF) da proteína tau no neocórtex, geralmente dispostos ao longo de pequenos vasos

sanguíneos (perivascular) nas zonas mais profundas dos sulcos, sendo esta apresentação considerada patognomónica⁽¹⁴⁾.

A sintomatologia, normalmente iniciada entre os 30 e os 65 anos, pode ser dividida segundo os quatro principais componentes afetados: cognição, comportamento, humor e/ou função motora. Relativamente aos défices cognitivos, a memória recente e a função executiva parecem ser os primeiros afetados, seguidos de dificuldades de concentração, julgamento e resolução de problemas. O primeiro défice comportamental a manifestar-se tende a ser a agressividade. Para além deste, outras alterações podem incluir impulsividade, ideação paranóide, desinibição, comportamentos de risco, comportamentos sociais e sexuais inadequados, deterioramento das relações interpessoais, profissionais e intrafamiliares e abuso de substâncias. Quando alterações de humor estão presentes, existe uma maior tendência para a depressão. Adicionalmente, apesar de raro, podem manifestar ideação suicida, ansiedade, apatia e mania. Os sinais e sintomas motores, podem incluir cefaleia, parkinsonismo (tremor, diminuição da expressão facial, rigidez e instabilidade da marcha), disartria, disfagia, entre outros⁽¹⁵⁾.

Em 2017, num estudo publicado no “*Journal of American Medical Association*”, foram analisados os cérebros de 200 jogadores de futebol americano falecidos em média aos 66 anos de idade. Entre estes, 177 foram diagnosticados com encefalopatia pós-traumática crónica, sendo que 3 jogavam futebol americano no ensino secundário, 48 no ensino superior, 9 eram semiprofissionais, 7 jogavam na Liga Canadense de Futebol e 110 na Liga Nacional de Futebol. Quanto à gravidade, todos os ex-jogadores do ensino médio foram diagnosticados com patologia leve, enquanto 56% dos ex-universitários e semiprofissionais e 86% dos profissionais apresentavam patologia grave. Entre os participantes com patologia leve, 96% apresentaram sintomas comportamentais, de humor ou ambos, 85% sintomas cognitivos e 33% sinais de demência. Entre os participantes com patologia grave, 89% tinha sintomas comportamentais, de humor ou ambos, 95% apresentava sintomas cognitivos e 85% tinha sinais de demência⁽¹⁶⁾.

Tabela 1. Resultados do estudo “Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football” publicado pelo Journal of American Medical Association (16)

	ETC	Sem ETC	Total	% de ETC por grupos
Ensino básico	0	2	2	0%
Ensino secundário	3	11	14	21%
Ensino superior	48	5	53	91%
Semiprofissionais	9	5	14	64%
Liga Canadense	7	1	8	88%
NFL	110	1	111	99%
Total	177	25	202	88%

3.2 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é o tipo de demência mais comum, constituindo cerca de 70% dos casos de demência. Provoca uma deterioração global, progressiva e irreversível de diversas funções cognitivas (memória, atenção, concentração, linguagem, pensamento, entre outras)⁽¹⁷⁾ e tem como principais marcos de diagnóstico a presença de atrofia cortical, placas neuríticas com predomínio amilóide e emaranhados neurofibrilares com predominância de proteínas tau⁽¹⁸⁾.

Apesar de não ser possível identificar a etiologia desta doença em grande parte dos casos, vários fatores de risco são conhecidos, tais como a idade avançada, fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. O traumatismo cranioencefálico moderado a grave tem vindo a ser cada vez mais indicado como um dos fatores de risco ambientais importantes desta doença⁽¹⁹⁾.

Em 2000, Plassman e os seus colegas ⁽²⁰⁾ realizaram um estudo em veteranos da Segunda Guerra Mundial que revelou que qualquer história clínica de traumatismo cranioencefálico pode duplicar o risco de desenvolver doença de Alzheimer, sendo este risco proporcional à severidade do trauma. Este maior risco pode ser devido ao comprometimento da reserva cognitiva, à aceleração de um mecanismo neurodegenerativo já subjacente ou devido a fatores ainda desconhecidos. Lye e Shores⁽²¹⁾ sugeriram vários mecanismos desencadeados pelo TCE que poderão justificar esta progressão neurodegenerativa, entre eles o dano à barreira hematoencefálica, o aumento do stress oxidativo e a acumulação de placa de amilóide-beta (A β).

É possível que os efeitos do TCE variem entre indivíduos, visto que, segundo alguns estudos, este poderá apenas ser um fator de risco para o desenvolvimento de AD em indivíduos portadores de certos alelos, nomeadamente o alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (APOE)⁽²²⁾. A APOE é uma lipoproteína plasmática responsável pelo transporte de lípidos no sistema nervoso central e tem um papel fulcral na sinaptogênese e manutenção dos mecanismos de reparação e remodelação do tecido neuronal ⁽²³⁾. De entre estes estudos, evidenciou-se um o risco 10 vezes maior de desenvolver DA em portadores do alelo $\epsilon 4$ da APOE com história clínica de TCE quando comparados com não-portadores traumatizados ⁽²⁴⁾.

O papel principal da APOE no desenvolvimento da DA aparenta ser a promoção do desenvolvimento de placas A β , tal como foi demonstrado num estudo *post-mortem* que avaliou várias autopsias de pacientes que sofreram TCE. Neste estudo, 45% dos pacientes com 1 ou mais alelos ApoE4 tinham acumulação de placas A β , enquanto apenas 10% dos pacientes sem ApoE4 alelo tinha tal patologia⁽²⁵⁾.

3.3 Angiopatia amilóide cerebral

A angiopatia amilóide cerebral (AAC) é uma forma progressiva de amiloidose microvascular predominantemente observada em adultos com mais de 55 anos de idade. A AAC é consequência da deposição de amilóide- β na túnica média e adventícia de pequenos vasos cerebrais, que geralmente leva a múltiplas hemorragias intracerebrais lobares, bem como comprometimento cognitivo. O diagnóstico definitivo apenas pode ser confirmado por evacuação de hematomas, biópsias ou autópsia, porém, através dos critérios de Boston, é possível definirmos um diagnóstico de “AAC provável” recorrendo a exames imagiológicos, como a ressonância magnética, e exclusão de outras patologias⁽²⁶⁾.

Segundo estes critérios, seria necessária uma idade mínima de 55 anos para considerar o diagnóstico de AAC (provável ou possível) sem qualquer exame histopatológico. No entanto, vários casos de AAC têm sido identificados em idades inferiores, o que levanta dúvidas sobre veracidade destes critérios.

Num estudo de caso publicado em 2017⁽¹¹⁾, é exposto o caso clínico de um indivíduo de 32 anos que apresentava hemorragia intracerebral lobar e cuja biópsia de tecido cerebral obtida em cirurgia confirmou o diagnóstico de angiopatia amilóide cerebral. Este é o paciente mais jovem com AAC relatado até à data e o terceiro com menos de 40 anos de idade. Este caso foi comparado com cinco outros relatos de AAC confirmada em indivíduos com menos de 55 anos. Curiosamente, entre estes indivíduos, quatro, ou seja 66%, tinham antecedentes de TCE severo em idade pediátrica (um sofreu lesão penetrante, dois necessitaram de cranioplastia e um sofreu défice permanente).

Embora a raridade de pacientes jovens com AAC não permita tirar conclusões definitivas, estes casos trazem à atenção a possível associação de fatores ambientais, como antecedentes de TCE, com o desenvolvimento de AAC em idades mais jovens que o esperado, alertando assim à importância de incluir esta patologia no diagnóstico diferencial de hemorragia lobar em adultos jovens, principalmente quando há evidência imagiológica de múltiplas microhemorragias.

Capítulo 4

Do Traumatismo à Neurodegeneração

O TCE envolve uma tensão sobre o tecido cerebral causando dano não só a nível neuronal, como também vascular. O insulto inicial leva primeiro a uma lesão primária causada pelo dano mecânico, que inclui o cisalhamento e estriamento dos neurónios, glia e vasos sanguíneos. Esta lesão dá início a uma cascata complexa de mecanismos patológicos com alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares, disrupção da barreira hematoencefálica, isquemia, hipóxia e excitotoxicidade⁽²⁷⁾.

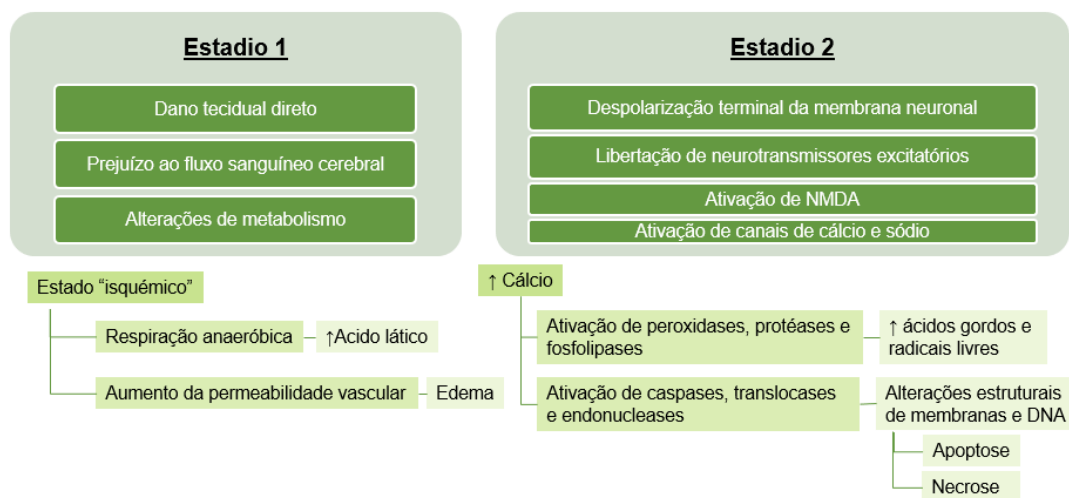


Figura 1 – Estádios desencadeados por um traumatismo cranioencefálico e respetivos mecanismos patofisiológicos consequentes.

4.1 Dano Neuronal

Ao estriamento e cisalhamento dos neurónios após um insulto mecânico dá-se o nome de “lesão axonal difusa”. Como a substância branca e cinzenta têm densidades diferentes, quando uma força de aceleração/desaceleração é aplicada (por exemplo, uma travagem repentina), estas deslocam-se a velocidades diferentes, levando ao estriamento dos neurónios na interface entre as duas. A lesão axonal é um pilar essencial dos mecanismos patológicos do TCE que potenciam as consequências funcionais deste e podendo ser demonstrada através da presença de marcadores imunocitoquímicos como a proteína precursora da amilóide β (APP) ou através de técnicas de coloração de prata especiais. Em estudos de autópsia, é encontrada lesão axonal difusa em quase 100% dos casos fatais de TCE grave⁽²⁸⁾ e também através de ressonância magnética em pacientes sobreviventes de TCE moderado ou severo⁽²⁹⁾.

Após este fenómeno, os axónios sofrem uma dilatação progressiva levando à formação de bulbos e de varicosidades axonais devido à quebra de microtúbulos.

Estas anormalidades resultam na disrupção das membranas celulares neuronais e axonais e da conseqüente desconexão secundária tardia com ou disfunção neuronal prolongada⁽³⁰⁾.

Os defeitos das membranas causam uma desregulação do fluxo de iões, incluindo o efluxo de potássio e influxo cálcio, que por sua vez precipita um aumento da libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato. A ligação deste aos recetores NMDA (*N-methyl-D-aspartate*), leva à despolarização do neurónio e maior influxo de cálcio. Este rápido influxo de cálcio denomina-se de excitotoxicidade. O aumento da atividade das bombas de iões para restabelecer este desequilíbrio iónico requer um aumento substancial do consumo de glicose, contribuindo assim para a depleção das reservas de energia da mitocôndria, e conseqüentemente para um aumento do stress oxidativo, acidose e possível edema⁽³¹⁾.

A lesão axonal difusa é fundamental na progressão para neurodegeneração devido à sua contribuição para a acumulação patológica de proteínas. A ativação prolongada dos recetores NMDA altera a funcionalidade da APP, o que estimula a produção de A β nos neurónios⁽³²⁾, e contribui para a hiperfosforilação da tau⁽³³⁾. Ademais, a axotomia dos neurónios afetados contribui também para este processo, pois impede o normal transporte axonal fisiológico de proteínas e leva à disrupção dos microtúbulos, causada diretamente pelo estriamento dos neurónios ou pelo influxo de cálcio, que força a separação da proteína tau dos microtúbulos⁽³¹⁾. Devido à sua grande importância na progressão para doenças neurodegenerativas, estes mecanismos de acumulação de proteínas serão abordados em mais detalhe posteriormente.

4.2 Dano vascular

A lesão vascular cerebral traumática consiste num dano morfológico às células endoteliais, aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e perturbação do equilíbrio vasodilatador/ vasoconstritor.

Como conseqüência do TCE, verifica-se um aumento da síntese de vasoconstritores cerebrais (incluindo tromboxano e endotelina) e diminuição da ação de vasodilatadores (como prostaciclina, vasopressina e CGRP). Estes fatores levam a uma redução no fluxo sanguíneo cerebral poucas horas após o TCE, que pode permanecer durante dias, dependendo da gravidade da lesão⁽³⁴⁾.

O fornecimento de oxigénio aos neurónios é geralmente mantido devido a reatividade cerebrovascular, ou seja, a dilatação compensatória de vasos não lesados. Porém, após uma ou várias lesões cranioencefálicas, a sensibilidade dos vasos a estes estímulos

compensatórios pode sofrer uma diminuição⁽³⁰⁾, conduzindo um aumento da sensibilidade do cérebro lesado à isquemia e hipoxia⁽³⁴⁾, mais uma vez contribuindo para o aumento do stress oxidativo e acidose devido a transição para respiração anaeróbica.

Há evidências neuropatológicas que demonstram perturbação multifocal difusa da BHE em cerca de 50% dos pacientes que sofrem apenas um único TCE moderado ou grave, mesmo muitos anos após a lesão⁽³⁵⁾. Admite-se a hipótese que esta alteração de permeabilidade possa ser precipitada pela ativação do complemento induzida pelo TCE⁽³⁴⁾. A perda de integridade da BHE, leva à exposição do SNC a células imunes exógenas e citocinas, e à disrupção da homeostase iónica e metabólica, incluindo novamente o aumento dos níveis de glutamato⁽³⁶⁾. Em 2001, um estudo demonstrou que o aumento da permeabilidade da BHE está associado também à ativação microglial e astrogial após o TCE⁽³⁷⁾, que contribuem para o processo inflamatório.

4.3 Neuroinflamação

Uma resposta neuroinflamatória desenvolve-se agudamente após o TCE e é caracterizada pela ativação de células locais, migração e recrutamento de leucócitos e liberação de mediadores inflamatórios⁽³⁸⁾. A inflamação após o TCE é desencadeada por vários fatores, incluindo detritos teciduais e componentes intracelulares que atuam como padrões moleculares associados a danos (DAMPs), bem como produtos sanguíneos extravasados, ativação de complemento e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio⁽³⁹⁾.

Vários estudos demonstraram que a resposta neuroinflamatória pode persistir após a resolução dos efeitos agudos de um TCE, com marcadores de inflamação presentes no parênquima cerebral, soro e líquido cefalorraquidiano de pacientes com TCE tardiamente. Por exemplo, estudos em humanos encontraram níveis aumentados de IL-6, TNF α , IL-10, CCL2 e IL-8 no LCR após um TCE grave a moderado, que atingiram um pico máximo nas primeiras 24 a 48 horas e diminuíram ao longo de várias semanas⁽⁴⁰⁾. Em roedores, a ativação microglial foi demonstrada até um ano após um TCE focal, com expansão progressiva da lesão associada, degeneração hipocampal, perda de mielina e stress oxidativo⁽³⁾.

Cada vez mais, a comunidade científica tem prestado atenção à função dos astrócitos nas lesões cerebrais e sobrevivência neuronal. Os astrócitos são células essenciais para a modulação de transmissões sinápticas, controlo do metabolismo, homeostasia de iões, água e ferro e principalmente proteção do neurónio contra o stress oxidativo⁽⁴¹⁾.

Uma estreita interação com os astrócitos é portanto essencial para a sobrevivência dos neurónios. Consequentemente, aquando de um traumatismo, em qualquer região onde

os astrócitos sejam afetados, haverá um grande impacto na sobrevivência neuronal sem possibilidade de remodelação sináptica. Nas regiões onde os astrócitos sobrevivem, resta ainda a possibilidade de remodelação sináptica e crescimento de neurites para compensar a perda de neurônios, se a severidade da lesão não ultrapassar a capacidade de resposta dos astrócitos. Apesar disto, longos períodos de isquemia e acidose parecem afetar esta capacidade neuroprotetora dos astrócitos⁽⁴²⁾, o que poderá ter consequências significativas em episódios repetidos de TCE ou episódios severos.

Tanto a microglia quanto os astrócitos têm capacidade neuroprotetora imediatamente após a lesão, fagocitando os detritos celulares danificados, libertando citocinas anti-inflamatórias e fatores neurotróficos⁽³⁹⁾. A microglia ativada é composta por duas subpopulações fenotípicas específicas: a microglia M1, que promove um estado pró-inflamatório clássico, liberando citocinas pró-inflamatórias e metabólitos oxidativos, enquanto a microglia M2 é importante para a remodelação tecidual e suprime a resposta inflamatória⁽⁴³⁾. Acredita-se que a ativação prolongada do tipo M1 dificulte a reparação e possa permitir que os danos nos tecidos persistam por vários anos após a lesão inicial, sugerindo que em, alguns pacientes com TCE, haja uma resolução incompleta da resposta neuroinflamatória⁽⁴⁴⁾. Kumar e colegas⁽⁴⁵⁾, mostraram que ambos os marcadores fenotípicos M1 e M2 estavam presentes logo após o TCE, mas 7 dias após a lesão, M1 era o fenótipo predominantemente presente.

Em defesa disto, Wang e colegas⁽⁴⁶⁾ relataram também a presença de microglia M1 e M2 no córtex, estriado e corpo caloso na primeira semana após a lesão, com a microglia M2 atingindo um pico máximo em 5 dias e diminuindo rapidamente depois disso, enquanto a microglia M1 persistiu em altos níveis até duas semanas após a lesão. Isto sugere que, após o insulto inicial, a liberação de fatores pró-inflamatórios pelas células gliais locais promova maior ativação glial, levando a um ciclo crônico e progressivo de neuroinflamação⁽⁴⁷⁾. Num estudo realizado em humanos, a microglia reativa foi encontrada em amostras cerebrais até 18 anos após um TCE único, moderado a grave⁽⁴⁸⁾.

Num estudo de 2015, ex-jogadores da Liga Nacional de Futebol Americano apresentavam ativação microglial aumentada, quando comparados a grupos de controles saudáveis de idades equivalentes⁽⁴⁹⁾.

Com o tempo, estes níveis persistentemente elevados de células gliais reativas podem resultar em efeitos neurotóxicos através de mecanismos como stress oxidativo, apoptose e excitotoxicidade⁽⁵⁰⁾, que promovem ainda a acumulação de proteínas patológicas, como a tau⁽⁵¹⁾.

4.4 Hiperfosforilação da proteína Tau

A proteína tau é uma proteína estrutural dos microtúbulos e tem como função o alongamento e a estabilização destes, contribuindo assim para o transporte axonal. A atividade desta proteína é regulada principalmente pela sua fosforilação, que influencia a sua estrutura, distribuição e função nos neurônios⁽⁵²⁾, tanto em contextos fisiológicos como patológicos. O aumento da fosforilação da tau diminuiu a sua afinidade aos microtúbulos⁽⁵³⁾.

Pensa-se que a hiperfosforilação da tau resulte de um desequilíbrio da função das suas cinases e fosfatases. As cinases, como GSK3 β , CDK5 e JNK são cinases importantes que fosforilam a tau e desempenham um papel importante na sua patologia⁽⁵⁴⁾. As fosfatases que desfosforilam a tau in vitro incluem PP1, PP2A, PP2B e PP5⁽⁵⁵⁾.

No traumatismo cranioencefálico, a dissociação da proteína tau dos microtúbulos é induzida através de mecanismos como o próprio dano mecânico, a excitotoxicidade mediada pelo glutamato e a ativação de cinases.

O grande influxo de cálcio devido a toxicidade do glutamato provoca uma despolimerização dos microtúbulos⁽⁵⁶⁾. Com isto, a proteína tau é forçada a separar-se dos microtúbulos, ficando disponível para a ação das cinases. Simultaneamente, o cálcio leva à ativação e acumulação anormal destas cinases, como é o caso da JNK. A JNK é encontrada em axónios lesados e a sua inibição demonstrou uma redução da acumulação da proteína tau fosforilada⁽⁵⁷⁾. Um estudo de 2016, demonstrou níveis de tau fosforilada significativamente elevados em grupos de TCE severos, sendo possível associar a severidade do trauma a um aumento da atividade da cinase GSK-3 β e diminuição da atividade da fosfatase PP2A⁽⁵⁸⁾.

Altos níveis de tau hiperfosforilada são também detetados no líquido cefalorraquidiano de pacientes que sofrem de taupatias e correlaciona-se com a atrofia hipocampal na DA prodrómica, denominada de "comprometimento cognitivo leve"⁽⁵⁹⁾. De facto, a hiperfosforilação da tau é um dos principais pilares fisiopatológicos das taupatias. Foi demonstrado que a hiperfosforilação anormal da proteína tau prejudica a sua ligação e capacidade de promover a montagem de microtúbulos, resultando não só numa auto-agregação em filamentos helicoidais parelhados (FHP) ou retos (FR), formando emaranhados neurofibrilares (ENF), como também num prejuízo do seu transporte ao longo dos axónios e desorganização de microtúbulos⁽⁶⁰⁾.

Esta agregação tende a ocorrer em locais específicos para cada doença. Por exemplo, na ETC, os ENF são tipicamente encontrados em zonas profundas dos sulcos o que é atribuído ao facto de a maioria do impacto da força traumática seja exercida neste local⁽⁶¹⁾. Por outro lado, na DA foi demonstrada uma distribuição preferencial dos ENF intracelulares nas camadas V e VI do córtex cerebral. De facto, a distribuição regional e

laminar dos ENF na DA sugere que os neurônios com projeções eferentes/motoras (camadas V e VI) são predominantemente afetados, enquanto nos casos de CTE, as projeções aferentes/sensitivas são mais suscetíveis à degeneração (camadas II e III)⁽⁶²⁾. Por outro lado, o stress oxidativo resultante da cascata de eventos iniciada pelo TCE, contribui também para a hiperfosforilação, polimerização e toxicidade da tau.

4.5 Stress oxidativo

O stress oxidativo é um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e os sistemas antioxidantes endógenos. Este equilíbrio parece ser particularmente frágil nos neurônios cerebrais, devido às suas características e propriedades únicas. Os neurônios são células com alto consumo de energia e oxigênio, o que leva inevitavelmente a uma taxa elevada de produção de ERO, e contêm também níveis altos de metais de transição. Para além de associado ao envelhecimento fisiológico do sistema nervoso, o stress oxidativo tem sido implicado como um participante importante nos mecanismos que levam a vários distúrbios neurodegenerativos, incluindo as taupatias. Após um TCE, vários mecanismos podem levar ao aumento do stress oxidativo. Por exemplo, a oxidação da hemoglobina extravasada, a formação de peroxinitrito, a peroxidação lipídica, a ativação de microglia e a infiltração de neutrófilos e macrófagos são potenciais mecanismos que levam ao aumento da produção de ERO.

A hemoglobina resultante de possíveis hemorragias secundárias ao dano mecânico do trauma, para além de poder ser oxidada, é também uma fonte de ferro. O ferro representa um dos componentes mais abundantes do SNC, e requer um controlo restrito da sua concentração, pois no seu estado livre (Fe^{2+}) poderá participar em reações químicas que contribuem para o aumento de radicais livres e consequentemente um aumento do stress oxidativo. Mesmo na ausência de hemorragia, o TCE cria condições favoráveis à libertação de ferro através da diminuição da sua afinidade com as suas proteínas de transporte e armazenamento, a transferrina e a ferritina. Estas necessitam de um pH neutro para manter o ferro no seu estado não catalítico (Fe^{3+}), perdendo portanto esta capacidade quando o pH diminui para valores iguais ou inferiores a 6, como é o caso nas áreas lesionadas após um traumatismo⁽⁶³⁾.

O peroxinitrito desempenha também um papel fundamental na fisiopatologia pós-TCE. Devido às suas propriedades oxidantes, este pode danificar o DNA e proteínas presentes nas células, sendo um dos principais radicais envolvidos na produção de lesão tecidual numa variedade de distúrbios neurológicos. A sua formação *in vivo* resulta da reação de superóxido com o radical livre óxido nítrico, que por sua vez, se forma por ação da sua sintetase (NOS). Em modelos animais submetidos a TCE, foi possível identificar a regulação positiva de três isoformas de NOS (endotelial, neuronal e induzível) durante

as primeiras 24 horas após o TCE⁽⁶⁴⁾ e um aumento dos níveis de marcadores bioquímicos de dano celular mediado por peroxinitrito (3-NT e ribosilação de ADP). Por outro lado, estudos mostraram também que o tratamento agudo pós-trauma com inibidores da NOS tem um potencial efeito neuroprotetor, podendo até melhorar a recuperação neurológica⁽⁶⁵⁾. Por exemplo, o N-nitro-L-arginina-metiléster (LNAME), um inibidor da NOS, pode diminuir o acúmulo de 3-NT⁽⁶⁶⁾ em cérebros de modelos animais lesados.

Uma consequência importante do stress oxidativo é a peroxidação lipídica, demonstrada com coloração de 4HNE em modelos experimentais de TCE difuso e focal⁽⁶³⁾. A peroxidação lipídica refere-se à degradação oxidativa dos lipídios por radicais livres, resultando em danos celulares. No AVC, por exemplo, tem sido demonstrado o efeito desta reação nas membranas celulares. Os radicais livres reagem com os lípidos provocando alterações na fluidez da membrana celular, através do aumento da sua permeabilidade e diminuição da atividade das suas ATPase, conduzindo inevitavelmente a dano celular⁽⁶⁷⁾. O malondialdeído, um marcador de stress oxidativo, e mais especificamente de peroxidação lipídica, encontra-se aumentado no plasma e LCR de pacientes traumatizados, surgindo 2 a 3 h após o insulto e podendo persistir até pelo menos 7 dias⁽⁶⁸⁾.

Quando as defesas antioxidantes do organismo são insuficientes para compensar o aumento do stress oxidativo, este pode ter um papel essencial na hiperfosforilação, polimerização e toxicidade da tau. Apesar do acúmulo de marcadores de stress oxidativo ser até visto como mais uma característica das taupatias, o mecanismo que leva à sua contribuição para estas patologias está ainda pouco esclarecido.

Vários estudos confirmam a capacidade do stress oxidativo de induzir a patologia da tau e vice-versa, sugerindo a existência de um ciclo vicioso que leva à disfunção celular e neurodegeneração. In vitro, foi já possível comprovar que o stress oxidativo tem a capacidade de aumentar a fosforilação e agregação de tau, por exemplo através da exposição de proteína tau isolada de modelos animais à oxidação catalisada por ferro⁽⁶⁹⁾. Em neurônios corticais primários de modelos animais, comprovou-se que o stress oxidativo aumenta a fosforilação da tau através do aumento da atividade da cinase, GSK-3 β , um efeito que é atenuado pelo lítio, um inibidor da GSK-3 β ⁽⁷⁰⁾.

Estudos adicionais in vitro e in vivo demonstram também a fosforilação da tau induzida pelo stress oxidativo crónico. Ao inibir a glutatona sintase em células de neuroblastoma é induzido um stress oxidativo crónico leve, e verifica-se conseqüentemente um aumento da atividade da tau quinase, JNK, e em simultâneo, uma diminuição da atividade da fosfatase tau, PP2A, o que resulta na hiperfosforilação da tau e agregação de tau⁽⁷¹⁾.

In vivo, estudos em modelos animais transgênicos deficientes para a enzima antioxidante mitocondrial, SOD2 (que mimetiza o stress oxidativo crônico), verificaram um aumento da fosforilação da tau, sendo esta atenuada pela administração de antioxidantes⁽⁷²⁾. Ademais, os aldeídos resultantes da peroxidação de lípidos (4HNE e acrolein) têm a capacidade de induzir a fosforilação e estabilizar a agregação da proteína tau⁽⁷³⁾.

Por outro lado, a própria tau tem a capacidade de induzir o stress oxidativo, fechando assim o ciclo vicioso. In vitro, a tau prejudica o transporte de peroxissomas (organelos responsáveis pela desintoxicação de H₂O₂) levando a uma maior suscetibilidade ao stress oxidativo induzido por H₂O₂⁽⁵³⁾.

Modelos animais com taupatia demonstraram também um aumento da produção de ERO, conseqüente à disfunção mitocondrial⁽⁵³⁾.

Todos estes factos contribuem para o entendimento de que um evento primário capaz de induzir stress oxidativo ou disfunção da tau, como o TCE, pode desencadear uma cascata cíclica crônica e autopropagada de stress oxidativo e formação patológica da tau.

4.6 Acumulação de B-amilóide

A presença de placas de amilóide- β (A β) conseqüente ao traumatismo cranioencefálico grave foi verificada em diversos relatos de casos clínicos^(74,75).

A amilóide- β é gerada a partir da clivagem da sua proteína precursora (APP) pelas secretases β (BACE1) e γ (PSEN1, nicastrina, APH-1 e PEN-2) na fenda sináptica. A APP tem funções essenciais para a sobrevivência neuronal após um dano axonal, incluindo a promoção da neuroregeneração, crescimento de neurites e sinaptogênese⁽⁷⁶⁾. A acumulação de APP e posterior aumento e deposição de A β axonal são consistentemente relatados, tanto precocemente como vários anos após um TCE, ao contrário das placas amilóides encontradas na DA que levam décadas a serem formadas^(77,78). Por exemplo, em pacientes jovens traumatizados, foi possível detetar depósitos de A β a partir das 2-4h após o TCE⁽⁷⁹⁾ e tanto amilóide- β como APP, BACE, presenilina-1 e sinucleína (-syn) são detetados em amostras de tecido cerebral quatro semanas após o TCE⁽⁸⁰⁾.

Diferentes mecanismos têm sido indicados como potenciais causadores desta acumulação de amilóide, tais como a lesão axonal difusa, hipoxia e ativação microglial. Nos bulbos terminais dos axónios após uma lesão axonal difusa, onde há um prejuízo do transporte axonal, podemos encontrar acumulações de APP, BACE1 e presenilina, o que contribui para um metabolismo anormal da APP e conseqüentemente a produção

exagerada e acúmulo de A β . Com a lise ou quebra dos axônios dilatados, é possível que estas proteínas sejam libertadas para o tecido circundante e líquido cefalorraquidiano. Deste modo, a A β extra-neuronal pode formar agregados no parênquima, resultando na formação de placas A β . Estas placas, em fases precoces, têm uma apresentação tipicamente difusa e podem aparecer horas após a lesão, em todos os grupos etários (10), porém, as placas encontradas em sobreviventes de vários anos são mais fibrilares, assemelhando-se as placas encontradas na fase tardia da DA⁽⁸¹⁾. O grau de acumulação destas moléculas parece estar relacionado com a intensidade do trauma, ao invés da sua deposição que depende do número de TCE sofridos⁽⁸²⁾.

O aumento de A β é altamente neurotóxico, provavelmente contribuindo para apoptose pós-traumática e inflamação. Assim, a liberação e deposição de A β podem contribuir para as alterações neurodegenerativas progressivas observadas após o TCE, bem como para o aumento do risco de demências⁽⁷⁸⁾.

Um estudo publicado pelo *“Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry”* em 2003⁽⁸³⁾, recolheu evidências de 10 anos de estudos que identificam o TCE como um fator de risco para o desenvolvimento de Alzheimer. Em vários dos estudos analisados, foram encontradas placas de amiloide- β e depósitos intra-axonais em aproximadamente um terço dos pacientes com TCE fatal sem Alzheimer ou outras demências clínicas preexistentes; bem como em biopsias de sobreviventes de TCE que necessitaram lobectomia temporal descompressiva.

Na DA, hipoxia aumenta acentuadamente a deposição de A β e potencializa os déficits de memória, uma vez que regula positivamente a clivagem da APP e a produção de A β através do aumento da transcrição e expressão do gene BACE1⁽⁸⁴⁾. Este mesmo mecanismo poderá contribuir para o acúmulo de A β após um TCE, visto que a hipoxia é também um componente da cascata de eventos iniciada após o trauma.

A importância da ativação do sistema imune neste processo é ainda motivo de debate. Por um lado, a capacidade fagocítica da microglia permite-lhe inibir e retardar a fibrilização adicional e crescimento das placas amilóides, sendo possível encontrá-la a rodear as placas amilóides em modelos animais com amiloidose ou em pacientes com DA⁽⁸⁵⁾. Por outro lado, tal como explicado anteriormente, a ativação da microglia, neste caso pelas placas amilóides, pode contribuir para a persistência da neuroinflamação crônica após um TCE. De facto, testes clínicos realizados com anti-inflamatórios não esteroides sugerem que a inibição do sistema imune pode também ser benéfico⁽⁸⁶⁾.

4.7 TDP-43

A proteína de ligação ao DNA TAR (TDP-43) foi identificada como a principal proteína associada nos mecanismos de doença na esclerose lateral amiotrófica (ELA) e na degeneração lobar frontotemporal, tendo também um papel secundário na DA, doença de Huntington e doença de Parkinson.

Estudos de autópsia relataram inclusões de TDP-43 em várias regiões do cérebro em 61 de 71 dos casos examinados, incluindo em boxeadores 106.107 e jogadores aposentados de futebol americano ou hóquei no gelo⁽³¹⁾.

Capítulo 5

Conclusões e perspectivas futuras

A cada ano que passa, mais indivíduos sofrem de traumatismos cranioencefálicos. Destes, poucos recebem um diagnóstico e acompanhamento adequados a longo prazo. Estudos epidemiológicos evidenciam uma associação óbvia do TCE com o aumento do risco de desenvolver várias condições neurodegenerativas. Em suporte disto, estudos humanos *post-mortem*, estudos em modelos animais e estudos imagiológicos de TCE, moderado a grave único ou leve repetido, demonstram mecanismos bastante heterogêneos e dinâmicos entre si, que podem incluir a acumulação patológica de amiloide- β , proteína tau e TDP-43, o aumento do stress oxidativo e a presença de processos neuroinflamatórios crônicos.

Os meios complementares de diagnóstico disponíveis neste momento, nomeadamente a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, nem sempre nos permitem identificar as consequências crônicas do TCE em toda a sua extensão. Este é um problema principalmente a nível dos TCE leves, comuns em boxistas, jogadores de futebol americano, entre outros, que muitas vezes não apresentam qualquer evidência imagiológica de lesão. É, então, de extrema importância o reconhecimento destes grupos de risco, devendo estimular a pesquisa de estratégias preventivas neles focadas. Felizmente, testes de imagem mais recentes, particularmente a imagem por tensor de difusão, apesar de ainda apenas utilizados no contexto de pesquisa, têm proporcionado uma deteção e localização de tecidos lesionados mais aprimoradas.

A compreensão detalhada dos mecanismos subjacentes à progressão para neurodegeneração é importante para desenvolver novos métodos diagnósticos através da deteção de biomarcadores e novas terapias capazes de estabilizar e melhorar o status metabólico e inflamatório no período agudo após a lesão, traduzindo-se em melhorias significativas no resultado funcional a longo prazo.

Bibliografia

1. Hawryluk G, Manley G. Classification of traumatic brain injury: past, present, and future. *Handbook of Clinical Neurology*. 2015: p. 18.
2. Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-Arrastia R. Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? *Archives of neurology*. 2012.
3. Loane D, Kumar A, Stoica B, Cabatbat R, Faden A. Progressive neurodegeneration after experimental brain trauma: association with chronic microglial activation. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014: p. 14-29.
4. Smith D, Chen X, Pierce J, et al. Progressive atrophy and neuron death for one year following brain trauma in the rat. *J Neurotrauma*. 1997: p. 715-727.
5. Trivedi M, Ward M, Hess T, et al. Longitudinal changes in global brain volume between 79 and 409 days after traumatic brain injury: relationship with duration of trauma. *J Neurotrauma*. 2007: p. 766-771.
6. Li Y, Li Y, Li X, Zhang S, Zhao J, Zhu X, et al. Head Injury as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Observational Studies. *PLoS One*. 2017.
7. Lee B, Newberg A. Neuroimaging in Traumatic Brain Imaging. *Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2005: p. 372-383.
8. Singh R, Meier T, Kuplicki R, et al. Relationship of collegiate football experience and concussion with hippocampal volume and cognitive outcomes. *JAMA*. 2014: p. 1883-1888.
9. Nordstrom P, Michaelsson K, Gustafson Y, Nordstrom A. Traumatic brain injury and young onset dementia: a nationwide cohort study. *Ann Neurol*. 2014.
10. Smith D, Johnson V, Stewart W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: substrates of dementia? *Nat Rev Neurol*. 2013: p. 211-221.
11. Nakayama Y, Mineharu Y, Arawaka Y, Nishida S, Tsuji H, Miyake H, et al. Cerebral amyloid angiopathy in a young man with a history of traumatic brain injury: a case report and review of the literature. *Acta Neurochirurgica*. 2017: p. 15-18.
12. Aldag M, Armstrong R, Bandak F, Bellgowan P, Bentley T, Biggerstaff S, et al. The Biological Basis of Chronic Traumatic Encephalopathy following Blast Injury: A Literature Review. *Journal of Neurotrauma*. 2017: p. 34(S1): S-26-S-43.
13. Edwards G, Moreno-Gonzalez I, Soto C. Amyloid-beta and tau pathology following repetitive mild traumatic brain injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017: p. 1137-1142.
14. McKee A, Cairns N, Dickson D, Folkerth R, Dirk C, Litvan I, et al. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathologica*. 2015: p. 75-86.

15. Mez J, Stern R, McKee A. Chronic Traumatic Encephalopathy: Where Are We and Where Are We Going? *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2013.
16. Mez J, Daneshvar D, Kiernan P, Abdolmohammadi B, Alvarez V, Huber B, et al. Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. *JAMA*. 2017: p. 369.
17. Dementia.org.au. [Online].; 2020 [cited 2020 Março 1. Available from: HYPERLINK "https://www.dementia.org.au/about-dementia/types-of-dementia/alzheimers-disease" <https://www.dementia.org.au/about-dementia/types-of-dementia/alzheimers-disease> .
18. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Washington (D.C.): American Psychiatric Publishing; 2013.
19. Fleminger S. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2003: p. 857-862.
20. Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, Helms MJ, Newman TN, Drosdick D, et al. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*. 2000: p. 1158-1166.
21. Lye TC, Shores EA. (2000). Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychol*. 2000: p. 115-129.
22. Koponen S, Taiminen T, Kairisto V, Portin R, Isoniemi H, et al. APOE epsilon4 predicts dementia but not other psychiatric disorders after traumatic brain injury. *Neurology*. 2004: p. 749-750.
23. Dardiotis E, Fountas KN, Dardioti M, Xiromerisiou G, Kapsalaki E, Tasiou A, et al. Genetic association studies in patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2010: p. E9.
24. Mayeux R, Ottman R, Maestre G, Ngai C, Tang MX, Ginsberg H, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995: p. 555-557.
25. Horsburgh K, Cole G, Yang F, Savage M, Greenberg B, Gentleman S, et al. β -Amyloid (A β)₄₂(43), A β ₄₂, A β ₄₀ and apoE immunostaining of plaques in fatal head injury. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2000: p. 124-132.
26. Greenberg S, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2018: p. 491-497.
27. Jullienne A, Roberts J, Pop V, Murphy M, Head E, Bix G, et al. Juvenile Traumatic Brain Injury Induces Long-Term Perivascular Matrix Changes Alongside Amyloid-Beta Accumulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014: p. 1637.
28. Gentleman SM, Roberts GW, Gennarelli TA, Maxwell WL. Axonal injury: A universal consequence of fatal closed head injury? *Acta Neuropathol*. 1995: p. 537.

29. Skandsen T, Kvistad KA, Solheim O, Strand IH, Folvik M, Vik A. Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: A cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1 year outcome. *J Neurosurg.* 2010: p. 556.
30. Eapen B, Cifu D. *Traumatic Brain Injury Rehabilitation, An Issue of Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*: Elsevier; 2017.
31. Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The Neuropathology and Neurobiology of Traumatic Brain Injury. *Neuron.* 2012: p. 886-899.
32. Lesne S, Ali C, Gabriel C, Croci N, MacKenzie ET, Glabe CG, et al. NMDA receptor activation inhibits alpha-secretase and promotes neuronal amyloid-beta production. *J Neurosci.* 2005: p. 9367-9377.
33. Liang Z, Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Gong CX. Dysregulation of tau phosphorylation in mouse brain during excitotoxic damage. *J Alzheimers Dis.* 2009: p. 531-539.
34. DeWitt D, Prough D. Traumatic Cerebral Vascular Injury: The Effects of Concussive Brain Injury on the Cerebral Vasculature. *Journal of Neurotrauma.* 2003: p. 795-825.
35. Hay J, Johnson V, Young A, Smith D, Stewart W. Blood-Brain Barrier Disruption Is an Early Event That May Persist for Many Years After Traumatic Brain Injury in Humans. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2015: p. 1147-1157.
36. Bylicky M, Mueller G, Day R. Mechanisms of Endogenous Neuroprotective Effects of Astrocytes in Brain Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2018: p. 1-16.
37. Lu J, Moochhala S, Kaur C, Ling E. Cellular Inflammatory Response Associated with Breakdown of the Blood-Brain Barrier After Closed Head Injury in Rats. *Journal of Neurotrauma.* 2001: p. 399-408.
38. Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics.* 2010: p. 22-30.
39. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurology.* 2015: p. 355-362.
40. Semple BD, Bye N, Rancan M, Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Role of CCL2 (MCP-1) in traumatic brain injury (TBI): evidence from severe TBI patients and CCL2^{-/-} mice. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2010: p. 769-782.
41. Sofroniew M, Vinters H. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathologica.* 2009: p. 7-35.
42. Giffard R, Monyer H, Choi D. Selective vulnerability of cultured cortical glia to injury by extracellular acidosis. *Brain Research.* 1990: p. 138-141.

43. Colton A. Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2009.
44. Bigler ED. Neuroinflammation and the dynamic lesion in traumatic brain injury. *Brain*. 2013; p. 9-11.
45. Kumar A, ACDM, Stoica BA, Faden AI, Loane DJ. Microglial/Macrophage Polarization Dynamics following Traumatic Brain Injury. *Journal of neurotrauma*. 2015; p. 1732-1750.
46. Wang G, Zhang J, Hu X, Zhang L, Mao L, Jiang X, et al. Microglia/macrophage polarization dynamics in white matter after traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2013; p. 1864-1874.
47. Lozano D, Gonzales-Portillo GS, Acosta S, de la Pena I, Tajiri N, Kaneko Y, et al. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015; p. 97-106.
48. Johnson V, Stewart J, Begbie F, Trojanowski J, Smith D, Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persists for years after a single traumatic brain injury. *Brain*. 2013; p. 28-42.
49. Coughlin J, Wanf Y, Munro C, Ma S, Yue C, Chen S, et al. Neuroinflammation and brain atrophy in former NFL players: An in vivo. *Neurobiology of Disease*. 2015.
50. Faden AI, Wu J, Stoica BA, Loane DJ. Progressive inflammation-mediated neurodegeneration after traumatic brain or spinal cord injury. *British Journal of Pharmacology*. 2016; p. 681-691.
51. Zindler E, Zipp F. Neuronal injury in chronic CNS inflammation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010; p. 551-62.
52. Noble W, Hanger D, Miller C, Lovestone S. The importance of tau phosphorylation for neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neurology*. 2013.
53. Alavi Naini SM, Soussi-Yanicostas N. Tau Hyperphosphorylation and Oxidative Stress, a Critical Vicious Circle in Neurodegenerative Tauopathies? *Neurodegeneration, Neurogenesis, and Oxidative Stress 2015*. 2015.
54. Pei J, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Bogdanovic N, Winblad B, Cowburn R. Accumulation of cyclin-dependent kinase 5 (cdk5) in neurons with early stages of Alzheimer's disease neurofibrillary degeneration. *Brain Research*. 1998; p. 267-277.
55. Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong C. Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation. *European Journal of Neuroscience*. 2005; p. 1942-1950.
56. Sindou P, Couratier P, Barthe D, Hugon J. A dose-dependent increase of Tau immunostaining is produced by glutamate toxicity in primary neuronal cultures. *Brain Research*. 1992; p. 242-246.

57. Tran H, Sanchez L, Brody D. Inhibition of JNK by Peptide inhibitor reduces traumatic brain injury-induced taupathy in transgenic mice. *Journal of Neuropathology & Experimental Neeurology*. 2012: p. 116-129.
58. Yang W, Chen W, Chen L, Guo Y, Zeng J, Li G, et al. Involvement of tau phosphorylation in traumatic brain injury patients. *Acta Neurol Scand*. 2016.
59. Fagan A, Holtzman D. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Biomarkers in Medicine*. 2010: p. 51-63.
60. Cho JH, Johnson G. Glycogen synthase kinase 3 β phosphorylates tau at both primed and unprimed sites: differential impact on microtubule binding. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003: p. 187-193.
61. Cloots R, Gervaise H, van Dommelen J, et al. Biomechanics of Traumatic Brain Injury: Influences of the Morphologic Heterogeneities of the Cerebral Cortex. *Ann Biomed Eng*. 2008: p. 1203.
62. Hof P, Bouras C, Buè L, Delacourte A, Perl D, Morrison J. Differential distribution of neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of dementia pugilistica and Alzheimer's disease cases. *Acta Neuropathologica*. 1992: p. 23-30.
63. Chen X, Besson V, Palmier B, Garcia Y, Plotkine M, Marchand-Leroux C. Neurological recover-promoting, anti-inflammatory, and anti-oxidative effects addorded by fenofibrate, a PPAR alpha agonist, in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007: p. 1119-1131.
64. Gahm C, Holmin S, Mathiesen T. Temporal profiles and celullar sources of three nitric oxide synthase isoforms in the brain after experimental contusion. *Neurosurgery*. 2000: p. 169-177.
65. Wada K, Chatzipanteli K, Kraydieh S, Busto R, Dietrich W. Inducible nitric oxide synthase expression after traumatic brain injury and neuroprotection with aminoguanidine treatment in rats. *Neurosurgery*. 1998: p. 1427-1436.
66. Mesenge C, Margaille I, Verrecchia C, Allix M, Boulu R, Plotkine M. Protective effect of melatonin in a model of traumatic brain injury in mice. *J Pineal Res*. 1998: p. 41-46.
67. Cornelius C, Crupi R, Calabrese V, Graziano A, Milone P, Pennisi G, et al. Traumatic Brain Injury: Oxidative Stress and Neuroprotection. *Antioxidants & Redox signaling*. 2013.
68. Bayir H, Kagan VE, Tyurina YY, Tyurin V, Ruppel RA, Adelson PD, et al. Assessment of antioxidant reserves and antioxidative stress in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric Res*. 2002: p. 571-578.
69. Troncoso J, Costello A, Warson A, Johnson G. In vitro polymerization of oxidized tau into filaments. *Brain Research*. 1993: p. 313-316.

70. Lovell M, Xie C, Davies P, Markesbery W. Induction of hyperphosphorylated tau in primary rat cortical neuron cultures mediated by oxidative stress and glycogen synthase kinase-3. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 2004: p. 659-671.
71. Su B, Wang X, Lee H, Tabaton M, Perry G, Smith M, et al. Chronic oxidative stress causes increased tau phosphorylation in M17 neuroblastoma cells. *Neuroscience letters.* 2010: p. 267-271.
72. Melov S, Adlard P, Morten K, Johnson F, Golden T, Hinerfeld D, et al. Mitochondrial oxidative stress causes hyperphosphorylation of tau. *PLoS One.* 2007: p. 536.
73. Kulbe J, Hall E. Chronic traumatic encephalopathy-integration of canonical traumatic brain injury secondary injury mechanisms with tau pathology. *Progress in Neurobiology.* 2017: p. 15-44.
74. Roberts GW, Gentleman SM, Lynch A, Murray L, Landon M, Graham DI. Beta amyloid protein deposition in the brain after severe head injury: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1994: p. 419-425.
75. Ikonomic MD, Uryu K, Abrahamson EE, Ciallella JR, Trojanowski JQ, Lee VM, et al. Alzheimer's pathology in human temporal cortex surgically excised after severe brain injury. *Exp. Neurology.* 2004: p. 192-203.
76. Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The Neuropathology and Neurobiology of Traumatic Brain Injury. *Neuron.* 2012: p. 886-899.
77. Sivanandam TM, Thakur MK. Traumatic brain injury: a risk factor for Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2012: p. 1376-1381.
78. Faden A, D. L. Chronic Neurodegeneration After Traumatic Brain Injury: Alzheimer Disease, Chronic Traumatic Encephalopathy, or Persistent Neuroinflammation? *Neurotherapeutic.* 2014: p. 143-150.
79. Schwetye KE, Cirrito JR, Esparza TJ, Donald CL, Mac Holtzman DM, Brody DL. Traumatic brain injury reduces soluble extracellular amyloid- in mice: a methodologically novel combined microdialysis-controlled cortical impact study. *Neurobiology of Disease.* 2010: p. 555-564.
80. Uryu K, Chen XH, Martinez D, Browne KD, Johnson VE, Graham DI, et al. Multiple proteins implicated in neurodegenerative disease accumulate in axons after brain trauma in humans. *Experimental Neurology.* 2007: p. 185-192.
81. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Widespread tau and amyloid-beta pathology many years after a single traumatic brain injury in humans. *Brain Pathol.* 2012: p. 142-149.
82. Tran H, LaFerla F, Holtzman D, Brody D. Controlled Cortical Impact Traumatic Brain Injury in 3xTg-AD Mice Causes Acute Intra-Axonal Amyloid- Accumulation and Independently Accelerates the Development of Tau Abnormalities. *Journal of Neuroscience.* 2011: p. 9513-9525.

83. Magnoni S, Brody D. New Perspectives on Amyloid- β Dynamics After Acute Brain Injury. *Archives of Neurology*. 2010.
84. Guglielmotto M, Aragno M, Autelli R, Giliberto L, Novo E, Colombatto S, et al. The upregulation of BACE1 mediated by hypoxia and ischemic injury: role of oxidative stress and HIF 1. *Journal of Neurochemistry*. 2009: p. 1054-1056.
85. Daria A, Colombo A, Llovera G, Hampel H, Willem M, Liesz A, et al. Young microglia restore amyloid plaque clearance of aged microglia. *The EMBO Journal*. 2016: p. 583-603.
86. Yip A, Green R, Huyck M, Cupples L, Farrer L, Group M. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease risk: the MIRAGE Study. *BMC Geriatrics*. 2005: p. 2.

