



FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA, PORTUGAL

**TRABALHO FINAL DE 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO
ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

RÚBEN JOÃO SANTOS CARDOSO¹

**CONCUSSÃO CEREBRAL NO MUNDO DO DESPORTO:
UM OLHAR GLOBAL**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA: NEUROCIRURGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSOR DOUTOR MARCOS DANIEL DE BRITO DA SILVA BARBOSA^{1,2}

¹ FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA, PORTUGAL

² SERVIÇO DE NEUROCIRURGIA DO CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

CORRESPONDÊNCIA ELETRÓNICA: rubenjcardoso@gmail.com

MARÇO, 2016

"To send light into the darkness of men's hearts - such is the duty of the artist."

Robert Schumann

Sumário

Resumo/Palavras-Chave	1
<i>Abstract/Keywords</i>	3
Abreviaturas	5
Introdução	7
Material e Métodos	8
Concussão Cerebral no mundo do desporto: um olhar global	9
I) <u>Definição</u>	9
II) <u>Epidemiologia</u>	11
III) <u>Fisiopatologia</u>	15
A) Cascata Neurometabólica da Concussão.....	16
B) Aprofundamento da Fisiopatologia.....	18
i. Glutamato e fluxo iónico.....	18
ii. Metabolismo da glicose e efeitos mitocondriais: a crise energética	19
iii. Ca^{2+} e Mg^{2+} na cascata neurometabólica.....	20
iv. Neuroinflamação.....	21
v. Lesão do citoesqueleto e disfunção axonal.....	22
vi. Perfusão cerebral na concussão cerebral.....	23
vii. Líquido Céfalo-raquídeo.....	24
IV) <u>Mutações</u>	25
V) <u>Biomecânica: o mecanismo da lesão no desporto</u>	26

VI)	<u>Sinais e Sintomas</u>	29
	A) Relação entre fisiopatologia e sintomatologia.....	31
	B) Síndrome pós-concussional (SPC)	33
	C) Síndrome de segundo impacto (SSI)	35
	D) Resolução sintomatológica	38
VII)	<u>Diagnóstico</u>	39
	A) Diagnóstico Clínico.....	39
	B) Neuroimagemologia e a concussão cerebral.....	45
	C) Metodologia na abordagem do doente.....	52
VIII)	<u>Biomarcadores</u>	53
IX)	<u>Tratamento</u>	58
	A) Regresso à atividade desportiva (“Return-to-play”)	59
	B) Regresso à atividade escolar/trabalho	62
	C) Tratamento farmacológico e outras propostas terapêuticas.....	63
X)	<u>Sequelas crónicas</u>	66
	A) Encefalopatia traumática crónica (CTE)	67
	B) Doença de Alzheimer	69
	C) Depressão e Stress Pós-traumático	70
	D) Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	71
	E) Doença de Parkinson	72
XI)	<u>Discussão/Conclusão</u>	73
	Apêndices	78
	Agradecimentos	86
	Referências Bibliográficas	87

Resumo

Introdução: A concussão cerebral corresponde a cerca de 21,4% do total de traumatismos cranianos nos EUA, tendo ganho um mediatismo crescente junto da comunidade médica e da sociedade civil. A prática desportiva é fonte de grande parte dos números desta lesão.

Objetivo: O intuito desta revisão bibliográfica é analisar o atual estado da arte, em torno da concussão cerebral, tentando abordar a multiplicidade de tópicos a ela associados, reunindo-os num só artigo, com o pressuposto de colmatar as dificuldades da dispersão de publicações científicas nesta área.

Materiais e Métodos: Para a realização deste artigo, houve necessidade de recorrer a alguns critérios de inclusão como a data da publicação, o tipo de estudo, as condições em que este se realizou e o tema global do artigo. Desta forma, uma seleção de 120 referências bibliográficas foi realizada após leitura cuidada de títulos, *abstracts* e conclusões.

Conclusões: A concussão cerebral é uma patologia preocupante e com grande impacto social (300.000 casos por ano, nos EUA), sendo mais frequente em desportos de equipa e de contacto, em crianças e adolescentes e com maior incidência em mulheres. A sua fisiopatologia é mais complexa do que a sua sintomatologia inicial faria prever, sendo que o esclarecimento da cascata neurometabólica e da sua relação com as alterações do fluxo sanguíneo cerebral, equilíbrio hidroeletrólítico, lesões do citoesqueleto e neuroinflamação tem permitido antecipar características nosológicas como a duração da recuperação, a gravidade da sintomatologia e potenciais efeitos a longo prazo. São sistemáticos os estudos que afirmam a necessidade de resolução sintomática completa antes do regresso pleno à atividade desportiva. Em caso de incumprimento, o risco de desenvolvimento de complicações aumenta, sendo os síndrome pós-concussional e síndrome de segundo impacto dois dos quadros preocupantes a considerar. De todas as complicações a longo prazo, a encefalopatia traumática crónica tem merecido especial destaque, sendo descrita há largos anos, como

consequência de traumatismos associados ao desporto. De entre outras patologias com crescente associação a concussões repetidas destacam-se a doença de Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica. Estudos recentes demonstraram que, em doentes com história de traumatismos cranianos repetidos, a mortalidade por doenças neurodegenerativas é superior à da população geral. Contudo, são necessários estudos longitudinais que permitam analisar metodicamente e com critério a influência real da concussão cerebral no despoletar precoce de doenças neurodegenerativas.

Palavras-Chave: concussão; desporto; epidemiologia; fisiopatologia; biomecânica; clínica; diagnóstico; neuroimagem; tratamento; neurodegenerescência.

Abstract

Background: Concussion accounts for approximately 21.4% of all head injuries in the US, winning an increasing mediatic attention from the medical community and civil society. Sport activity is accountable for a large number of these cases.

Aim: The purpose of this literature review is to analyze the current state of the art of concussions, trying to address the multiplicity of topics associated with it, bringing them together in one article trying to fill in the gaps due to the scattering of scientific publications in this area.

Methods: In order to write this article there was need for some inclusion criteria, such as date of publication, the kind of studies analyzed, the conditions under which they took place and the overall theme of the article. Thus, a selection of 120 references was made after a careful reading of titles, abstracts and conclusions.

Conclusions: Concussion is a worrisome disease with great social impact (300,000 cases per year, in the US) and is common in team and contact sports, particularly in children and adolescents, with a higher incidence in women. Its pathophysiology is more complex than its initial symptoms would predict, and the clarification of the subjacent neurometabolic cascade and its relationship with changes in cerebral blood flow, electrolyte balance, cytoskeletal injury and neuroinflammation has allowed an early prognosis about the nosological characteristics such as length recovery, severity of symptoms and potential long-term effects. Almost every study insists in the need to complete symptomatic resolution before the full return to sporting activity. Failure to do so increases the risk of complications and the postconcussion syndrome and second impact syndrome are two of the most worrying frames to consider. Of all of the long-term complications, chronic traumatic encephalopathy has deserved special attention, being described for many years, as a result of injuries associated with sports. Among other conditions associated with repeated concussions stand out

Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Recent studies have shown that, in patients with an history of repeated head injuries, mortality from neurodegenerative diseases is higher than that registered for the general population. However, longitudinal studies are needed to allow a methodic and judicious determination of the real influence of concussion in early onset of neurodegenerative diseases.

Keywords: concussion; sport; epidemiology; pathophysiology; biomechanics; clinic; diagnosis; neuroimaging; treatment; neurodegeneration.

Abreviaturas

mTBI - “mild traumatic brain injury”, traumatismo craniano ligeiro

GCS - “Glasgow Coma Scale”, escala de coma de Glasgow

TCE - traumatismos crânio-encefálicos

AE - “Athlete Exposure”

ATP - adenosina trifosfato

NMDA - *N*-metil-D-aspartato

AMPA - ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

IEGs - “immediate early genes”

CaMKII - “Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II”

ERK - “extracelular signal-related kinase”

CREB - “cAMP response elemento binding protein”

BDNF - “*brain derived neurotrophic factor*”, fator neurotrófico derivado do cérebro

GABA - ácido gama-aminobutírico

ROS - “reactive oxygen species”, espécies reativas de oxigénio

NAA - *N*-acetil-aspartato

LCR - líquido céfalo-raquídeo

PET - tomografia por emissão de positrões

DTI - ressonância magnética por tensor de difusão

fMRI - ressonância magnética funcional

BOLD - “Blood Oxygen Level Dependent”

SPC - síndrome pós-concussional

SSI - síndrome de segundo impacto

SCAT3 - “Sport Concussion Assessment Tool, 3rd edition

SAC - “Standardized Assessment of Concussion”

BESS - “Balance Error Scoring System”

SOT - “Sensory Organization Test”

FA - anisotropia fracional

EEG - eletroencefalograma

CTE - encefalopatia traumática crónica

TDP-43 - “transactive response DNA binding protein”

PIBS - “Post-inflammatory brain syndrome” – Síndrome cerebral pós-inflamatório

Introdução

A prática regular e ponderada de atividade física constitui um pilar fundamental para o indivíduo, nas suas dimensões biológica, emocional e social, contribuindo para uma vivência gregária harmoniosa e eficiente. Contudo, à medida que se generaliza esta prática, o número absoluto de lesões aumenta.

A concussão cerebral inclui-se nestes eventos, distinguindo-se dos restantes pelas suas particularidades. Por oposição a outros tipos de traumatismos crânio-encefálicos major (traumatismos focais, hemorragia subaracnoideia, lesão axonal difusa, edema cerebral), esta constitui um TCE minor, com exame neurológico predominantemente negativo e imagiologia igualmente normal. Caracteriza-se por ser uma alteração transitória da consciência, resultante de TCE fechado, de curta duração sintomatológica e resolução espontânea, num espaço temporal relativamente curto.

Desde logo se depreendem alguns problemas no seu estudo: eventual subvalorização dos eventos (por parte do indivíduo e das autoridades de saúde) e o seu consequente subdiagnóstico, reforçados pelos escassos ou mesmo inexistentes elementos semiológicos e analíticos objetivos que remetem a decisão diagnóstica para um campo de maior incerteza.

Estes problemas podem contribuir para a inexistência de dados epidemiológicos em Portugal relativamente à concussão cerebral, estando esta inserida nos valores estimados de TCE anuais (200/100000 hab/ano).

Tem crescido o mediatismo da discussão em torno dos efeitos dos TCE repetidos (e da concussão cerebral em particular) a médio-longo prazo, começando a acentuar-se uma relação casuística entre o número de concussões cerebrais sofridas e o despoletar precoce de eventos graves e potencialmente fatais (e.g. síndrome de segundo impacto) e de patologias neurodegenerativas.

Assim, o objetivo desta revisão centra-se na análise crítica e resumo de informação já publicada sobre a temática da concussão cerebral e a sua relação crescente com a prática desportiva, tentando tornar mais claros os mecanismos fisiopatológicos desta lesão e de que forma estes podem estar na génese das complicações a longo prazo. Sendo várias as frentes de investigação direcionadas a este problema, a informação científica encontra-se dispersa (dirigida a cada desporto em particular, ou a cada complicação específica), sendo escassas as publicações capazes de abordar o tema de modo holístico. Nesse sentido, pretende-se que esta revisão olhe para a concussão cerebral de modo menos comprometido com uma área em particular, olhando para este traumatismo como um todo, desde a sua fisiopatologia ao seu tratamento. Pretende-se, igualmente, clarificar o *modus operandi* da comunidade médica, em cada situação particular.

Em suma, esta revisão tem como objetivo constituir um ponto de partida para futuros projetos nesta área que carece de exploração científica nacional.

Materiais e Métodos

Para a realização deste artigo de revisão foi utilizada a plataforma *online PubMed* do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), como fonte de informação inicial. Foram utilizadas algumas palavras-chave e padrões de pesquisa avançada (e.g. “concussion[Title/Abstract]) OR mild traumatic brain injury[Title/Abstract]) OR mTBI[Title/Abstract]) AND sports[Title/Abstract]”). Numa fase posterior, realizou-se uma pesquisa mais direcionada a tópicos específicos (e.g. “(concussion[Title/Abstract]) AND epidemiology[Title/Abstract]). Pretendeu-se dar maior ênfase a bibliografia de 2000-2016 (29 de Janeiro), contendo fontes em literatura inglesa e portuguesa, sendo raros os casos em que se recorreu a bibliografia de data anterior. Numa fase posterior, algumas pesquisas mais específicas foram realizadas. Encontram-se incluídos artigos de revisão; artigos originais; ensaios clínicos; pareceres de especialistas, entre outros.

Concussão Cerebral no mundo do desporto: um olhar global

I) Definição

A palavra concussão provém do Latim “concussus” que significa “agitar violentamente”, sendo que a concussão cerebral (“concussion”) é uma lesão neurológica induzida biomecanicamente, resultando numa alteração do estado mental. ^[1,2]

Caracteriza-se por ser um subtipo de traumatismo craniano (ligeiro) que se distingue dos traumatismos moderados e graves uma vez que, tipicamente, não resulta em longos períodos de perda de consciência. É usada a escala de coma de Glasgow (“*Glasgow Coma Scale*” - GCS) como auxiliar da gravidade do quadro clínico traumático, com scores mais baixos a indicar perdas mais profundas de consciência (GCS para concussão: 14-15).

Ao definir a natureza da concussão alguns elementos são fundamentais (**Tabela 1**). ^[2]

<i>Tabela 1: A natureza da concussão cerebral</i>	
<i>Causas</i>	<i>Consequências</i>
➤ Traumatismo direto na cabeça	➤ Perturbações neurológicas transitórias
➤ Traumatismo direto no pescoço	➤ Alterações neurofisiológicas
➤ Traumatismo, noutra localização, com transmissão de energia à cabeça	➤ Raras anomalias estruturais detetadas pela imagiologia
<i>Características do traumatismo</i>	➤ Predomínio de distúrbios funcionais
➤ Discreto	➤ Sintomatologia de resolução espontânea que pode ou não envolver perda de consciência
➤ Finito no tempo	
➤ Absorvido pelo crânio	➤ Sequência de resolução sintomatológica, seguindo um padrão
➤ Promove stresse intracraniano	

Na definição da gravidade da própria concussão, destacaram-se, ao longo dos anos, alguns esquemas gradativos, resultando da análise de outras propostas anteriormente sugeridas e das evidências clínicas registadas ao longo dos tempos. O “esquema gradativo de Cantu revisto” é um deles, dividindo a concussão, resultante de um traumatismo craniano de baixa intensidade (“mild traumatic brain injury”– mTBI) em três graus: ligeiro; moderado ou grave. ^[3] Existem outros esquemas (e.g. “*American Academy of Neurology (AAN) Guidelines*” e “*Colorado Medical Society Guidelines*”). Contudo, todos eles foram criticados ao longo dos anos, sendo uma das causas o facto de a gravidade do traumatismo só poder ser atribuída retrospectivamente (**Tabela 2**).

<i>Tabela 2: Esquemas gradativos de classificação da intensidade da concussão cerebral*</i>			
	<i>Esquema gradativo de Cantu revisto (2001)</i>	<i>American Academy of Neurology (AAN) Guidelines (1997)</i>	<i>Colorado Medical Society Guidelines (1991)</i>
<i>Grau 1 (ligeiro)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sem perda de consciência ➤ Amnésia pós-traumática ou sintomas resolvem em <30min 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Confusão mental transitória ➤ Sem perda de consciência ➤ Sintomas resolvem em <15min 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Confusão mental transitória ➤ Sem perda de consciência ➤ Sem amnésia pós-traumática
<i>Grau 2 (moderado)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Perda de consciência <1min e amnésia pós-traumática ➤ Sinais/sintomas de concussão >30min e <24h 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sem perda de consciência ➤ Sintomas resolvem em >15min 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sem perda de consciência ➤ Confusão mental com amnésia pós-traumática
<i>Grau 3 (grave)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Perda de consciência >1min ➤ Amnésia pós-traumática >24h ➤ Sinais/Sintomas de concussão de duração >7dias 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Qualquer perda de consciência 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Qualquer perda de consciência
* A classificação da intensidade da concussão cerebral está praticamente abandonada, em favor de uma abordagem individualizada.			

II) Epidemiologia

Pelas características inerentes a natureza e fisiopatologia da concussão cerebral, a objetivação clara da mesma é difícil, explicando-se, em parte, a sua subdiagnóstica. Contudo, globalmente têm sido realizados estudos com o intuito de fazer um levantamento mais exato dos verdadeiros valores epidemiológicos desta patologia (**Tabela 3**).

<i>Tabela 3: Generalidades epidemiológicas da concussão cerebral, no contexto global dos TCE (EUA)</i>	
<i>Nº de doentes vítimas de TCE ^[4]</i>	➤ 1,4 milhões/ano
<i>% de TCE relativos a concussão cerebral, no âmbito desportivo ^[5]</i>	➤ 21,4% (≈300.000)
<i>% de TCE admitidos nos serviços de urgência por concussão cerebral ^[6]</i>	➤ 25,8%
<i>% de TCE admitidos nos serviços de urgência, por lesões cranianas não especificadas* ^[6]</i>	➤ 62,2%
<i>Incidência global de concussão cerebral, no universo desportivo ^[8] **</i>	➤ Variável: 0,17/1000 AE*** 0,43/1000 AE
<p>* A frequência de TCE admitidos nos serviços de urgência, por lesões cranianas não especificadas, é uma possível razão para a subestimação da incidência de concussão cerebral.</p> <p>** Os reais valores epidemiológicos para a concussão cerebral poderão ser maiores e alguns elementos podem explicar esta elevada percentagem: desconhecimento do atleta sobre concussões e os seus sintomas; dificuldade de diagnóstico preciso; desinteresse em ser removido da competição. Neste sentido, estima-se que a incidência de concussão possa atingir os 600 /100.000 habitantes, chegando mesmo o CDC (“Centers for Disease Control and Prevention”) a estimar que ocorram 1.4-3.8 milhões de mTBI anualmente, nos EUA. Estas discrepâncias vão de encontro à estimativa de que aproximadamente 50% dos mTBI não são quantificados por não haver encaminhamento para o serviço de urgência hospitalar.</p> <p>*** AE: “Athlete Exposure” – unidade de suscetibilidade à lesão desportiva, definida como um atleta participando num jogo ou num treino, no qual está exposto à possibilidade de lesão.</p>	

A concussão é, portanto, uma patologia relativamente comum, afetando 300 por cada 100.000 habitantes (0.3%), nos EUA, anualmente.

O ambiente desportivo é propício à ocorrência deste tipo de traumatismo pela intensidade física a que os atletas são sujeitos, levando-os a subvalorizar traumatismos de baixa intensidade, que não causem afeção grave imediata da sua condição física e/ou mental. Isto é mais evidente nos desportos de equipa e, mais ainda, nos desportos de contacto.

A incidência tem vindo a aumentar nas últimas duas décadas. ^[6,7] As razões que podem explicar este aumento prendem-se, por exemplo, com a melhoria dos conhecimentos sobre sintomatologia e efeitos a longo prazo, bem como um maior cuidado na sua deteção. ^[9]

O papel da idade: Crianças e jovens (<20 anos) apresentam taxas de incidência e recorrência mais altas apesar de terem menor exposição e menos efeitos cumulativos de concussões repetidas, estando mais associados a desportos e a acidentes de bicicleta. ^[10] A sua inexperiência na execução técnica de alguns movimentos desportivos, a par da sua maior labilidade neurológica, vascular e músculo-esquelética resulta numa força absoluta transmitida ao cérebro mais intensa, resultando num maior stresse cerebral e, assim, numa maior incidência de concussões. A importância que o desporto tem para as vidas de muitos jovens (e.g. bolsas escolares ou progressão para atividade profissional) pode condicionar uma maior reserva, por parte destes, em comunicar a sintomatologia presente. Estudos recentes indicam que, para estudantes do ensino secundário, 8.9% das lesões desportivas são atribuídas a concussões, sendo esse valor de 5.8% para atletas universitários (incidências de 0.23/1000 e 0.43/1000 AE, respetivamente). ^[11] Em adultos, quedas e acidentes de viação são as causas mais comuns.

O papel do género: A incidência de concussão cerebral é consistentemente mais elevada em mulheres mas mais frequente, globalmente, em homens (excetuando-se o lacrosse em que a incidência é maior em homens). ^[8] Isto deve-se a diferenças anatómicas e biomecânicas. As

mulheres têm menos força isométrica a nível do pescoço e menos massa a nível do pescoço e cabeça (maior aceleração e desaceleração para uma mesma força exercida). [12]

O papel dos diferentes desportos: Nas camadas jovens, particularmente entre os 14 e os 18 anos, os desportos de equipa estão na origem de 50% das visitas aos serviços de emergência por concussão. [12] A concussão cerebral é mais frequente em desportos de contacto (futebol americano, boxe, hóquei no gelo, futebol, basquetebol feminino). [13,14] Atletas com historial de concussão têm maior risco de concussões adicionais no futuro [15]. Os casos de concussão cerebral não só estão pouco reportados como os sistemas de vigilância nos desportos nas camadas jovens são muito limitados (**Tabela 4**). [16]

Tabela 4: Epidemiologia da concussão cerebral, no contexto desportivo (EUA)

	<i>Futebol Americano</i> [13,10,46, 118]	<i>Rugby e Futebol Australiano</i> [13,10,46]	<i>Hóquei no gelo</i> [13,10,47,119]	<i>Lacrosse</i> [13,10,8]	<i>Futebol Europeu</i> [13,10,48,120]
<i>Atletas jovens</i>	➤ 0,48-1,03/1000 AE* (ensino secundário)	➤ 0,4-1,4/1000 AE	➤ 0,54/1000 AE (ensino secundário - masculino) ➤ 0,91/1000 AE (ensino secundário - feminino)	➤ 0,35-0,4/1000 AE (ensino secundário)	➤ 0,13-0,17/1000 AE (ensino universitário)
<i>Atletas adultos</i>	➤ 0,52-0,81/1000 AE (ensino universitário)	➤ 0,2-2,3/1000 AE	➤ 0,41/1000 AE (ensino universitário - masculino)	➤ 0,25-0,26/1000 AE (ensino universitário)	➤ 0,41-0,49/1000 AE (ensino universitário)
<i>Atletas profissionais</i>	➤ 0,38/jogo	➤ 8,3/1000 Horas de jogo (rugby-7) ➤ 4,5/1000 Horas de jogo (rugby-15)	➤ 1,4/1000 AE	➤ 1,08/1000 AE	➤ 1,08/1000 AE ➤ 0,06/1000 Horas de jogo
<i>% de lesões desportivas atribuídas a concussão cerebral</i>	➤ 21%	➤ 15%	➤ 9,9%	➤ 8,6% (masculino) ➤ 9,4% (feminino)	➤ 8,6%
* AE: "Athlete Exposure" – unidade de suscetibilidade à lesão desportiva, definida como um atleta participando num jogo ou num treino, no qual está exposto à possibilidade de lesão.					

É importante entender que a concussão no desporto escolar ou no desporto não organizado (não profissional/federado) é sujeita a maior risco de não diagnóstico e/ou não tratamento adequado e/ou ausência de atitudes preventivas, uma vez que nestes não existem estruturas de monitorização e proteção tão desenvolvidas como as que existem no desporto profissional.

Outros fatores de vulnerabilidade: Posições ocupadas no campo, sendo que algumas condicionam um maior risco de concussão (e.g. “linebacker” e “quarterbacks” no futebol americano; “guarda-redes” no futebol europeu) assim como o contacto direto entre dois jogadores (principalmente a alta velocidade). Em ambiente de competição ocorrem 68.5% das concussões associadas ao desporto, sendo que a sua incidência durante o treino ou jogos amigáveis não profissionais é menor. ^[8]

Em Portugal: dados relativos à concussão cerebral são muito escassos, não havendo estudos dirigidos especificamente a esta patologia. O único estudo epidemiológico existente reporta-se à totalidade de traumatismos cranianos e data de 2003, analisando dados referentes ao período entre 1994 e 1997, apontando uma taxa de incidência de 137/100 000 habitantes e uma taxa global de mortalidade de 17/100 000 habitantes. Contudo, dados fornecidos pela Divisão de Epidemiologia da Direção Geral de Saúde (2014), mostraram uma tendência decrescente na incidência destes eventos, registando-se cerca de 3000 casos anualmente. Esses mesmos dados apontam para uma percentagem de 61% de traumatismo cranianos ligeiros (onde se incluem as concussões). ^[17]

III) Fisiopatologia

Até há relativamente pouco tempo, os conhecimentos científicos na área da fisiopatologia da concussão cerebral eram escassos e dispersos, acrescentando pouco à sua elucidação. Contudo, um melhor conhecimento relativo às respostas biológicas a mecanismos internos de stresse no sistema nervoso e o aperfeiçoamento de novas técnicas diagnósticas permitiram a clarificação de tópicos pouco explorados.

As lesões na gênese da concussão cerebral estão associadas frequentemente a embate direto com a cabeça ou região cervical, mas também a traumatismos noutras regiões corporais que induzam um impulso que seja transmitido à cabeça. Envolvem processos de aceleração, desaceleração e rotação nos quais a energia é transmitida rapidamente ao cérebro. O embate deverá ser discreto, finito no tempo e absorvido pelo crânio e cérebro de modo a promover stresse intracraniano. [18]

Se a cabeça estiver estática, a energia será absorvida por outras áreas, conduzindo a menor risco de concussão. O mesmo se verifica se, previamente ao embate, ocorrer contração da musculatura do pescoço, uma vez que músculos tensos promovem uma maior coesão da cabeça com o corpo, reduzindo a mobilidade craniana e conduzindo a maior dissipação de energia pelo restante corpo. [45]

Múltiplas estruturas do sistema nervoso poderão estar afetadas, no decorrer de uma concussão: corpos dos neurónios, axónios, dendrites, células gliais ou vasos sanguíneos. A lesão não implica morte neuronal, mas condiciona uma alteração do metabolismo celular, ainda que transitória, numa sequência de eventos: a cascata neurometabólica da concussão. [45]

A) Cascata neurometabólica da concussão

Imediatamente após o trauma mecânico e devido às forças de aceleração e desaceleração, inicia-se uma complexa cascata química e metabólica (**Figura 1**), condicionando uma disfunção transitória do estado neurológico, caracterizada pela sintomatologia típica associada à concussão cerebral. Diferentes regiões do neurónio são afetadas e diferentes iões estão envolvidos nas alterações do metabolismo neuronal, bem como vários neurotransmissores, cada um com a sua quota-parte de responsabilidade fisiopatológica.

Exploram-se, de seguida, vários componentes da cascata neurometabólica da concussão cerebral, pretendendo apresentar noções gerais dos mecanismos subjacentes, bem como analisar alguma da investigação importante desenvolvida recentemente na área e qual a sua possível associação com a clínica, tratamento e prognóstico. É importante, ainda, distinguir as modificações que ocorrem no corpo celular das que ocorrem no axónio (**Tabela 5**).^[1]

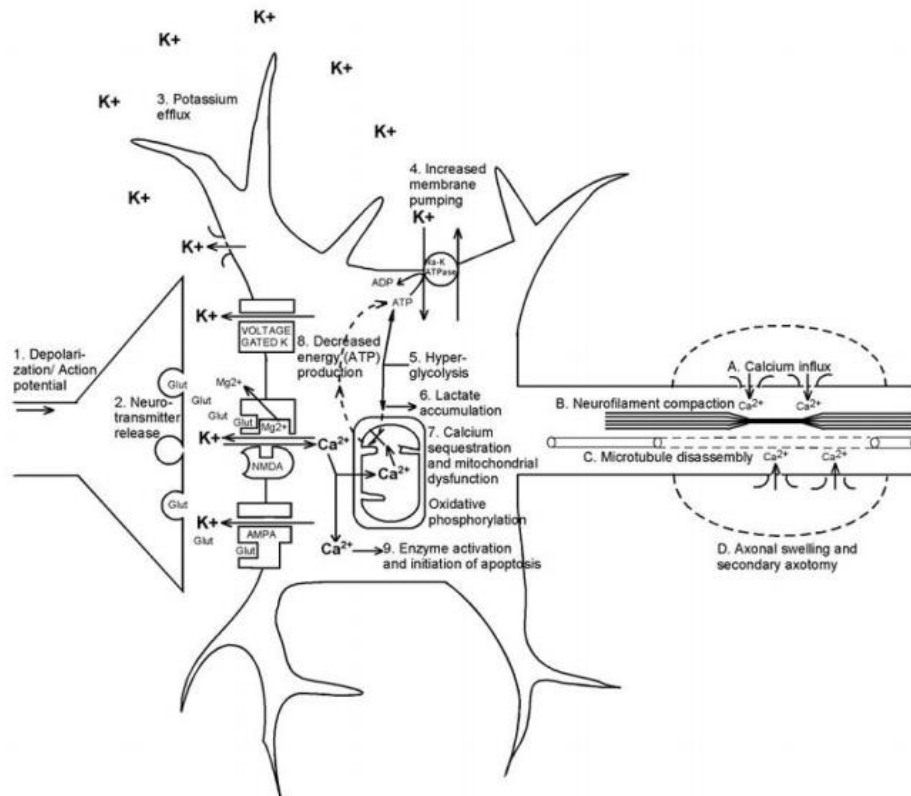


Figura 1 - A cascata neurometabólica da concussão e respetivos eventos celulares (1-9) e axonais (A-D) (explicitados na Tabela 5). AMPA: Ácido D-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazoloepropiónico; Glut: glutamate; NMDA, N-metil-D-aspartate. (Giza CC, Hovda DA. The Neurometabolic Cascade of Concussion. J Athl Train. 2001;36(3):228-235)

Tabela 5: Sumarização das modificações ocorrentes na célula nervosa após concussão cerebral

<i>Eventos Celulares</i>	<i>Eventos Axonais</i>
1) Disrupção das membranas neuronais	A) Disrupção do axolema e influxo de cálcio (estiramento dos axónios e formação de poros)
2) Despolarização inespecífica e libertação de neurotransmissores excitatórios	B) Compactação de neurofilamentos, via fosforilação ou clivagem dos braços laterais
3) Aumento do efluxo de K ⁺	C) Desarranjo de microtúbulos por edema axonal e acumulação de organelos transportados axonalmente
4) Aumento da atividade da bomba Na ⁺ /K ⁺ ATPase (capacidade máxima)	D) Edema axonal e eventual axonotemese
5) Hiperglicólise numa tentativa de repor as reservas de ATP	
6) Aumento do lactato (risco de edema cerebral e aumento de permeabilidade membranar)	
7) Aumento do influxo de Ca ²⁺ (acumulação mitocondrial) por ativação dos recetores NMDA (N-metil-D-aspartato)	
8) Hipometabolismo oxidativo (Até 6h-5dias com redução de 50%). Maior depleção energética (associada à crescente disfunção mitocondrial)	
9) Ativação de vias apoptóticas e ativação da via da calpaína que degrada proteínas neuronais (intimamente associada ao influxo de cálcio)	

B) Aprofundamento da fisiopatologia

1) Glutamato e fluxo iónico

Os efeitos pós-sinápticos do glutamato e o potencial de ação por este desencadeado representam cerca de 80% do metabolismo energético basal do córtex cerebral. [20] Assim se compreende que, após concussão cerebral e libertação de grandes quantidades deste neurotransmissor, ocorra um aumento dramático das necessidades energéticas. [1]

As perturbações iónicas são mediadas principalmente pelo recetor NMDA, após ligação do neurotransmissor glutamato, libertado durante a fase de despolarização inespecífica. [19]

Os recetores NMDA parecem sofrer alterações nas suas subunidades, na sequência de concussões cerebrais, o que condiciona perturbações na plasticidade neuronal, eletrofisiologia e memória. São recetores heteroméricos com duas subunidades GluN1 obrigatórias e outras duas subunidades que poderão ser GluN2 (maior permeabilidade ao Ca^{2+} , sendo o GluN2B responsável por ainda maior permeabilidade) ou GluN3 (menor permeabilidade ao Ca^{2+}). [18] Também originam uma alteração funcional nos padrões de fluxo dos canais de Ca^{2+} ; na ativação genética imediata (e.g. “*Immediate early genes - IEGs*”) e fosforilação/ativação de moléculas responsáveis pela transdução de sinal, tais como a CaMKII (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II), a ERK (“*extracellular signal-related kinase*”), CREB (“*cAMP response element binding protein*”), podendo mediar a expressão de BDNF (“*brain derived neurotrophic factor*”). [21]

Após a lesão cerebral, o efluxo de K^+ parece ser proporcional à gravidade da lesão, com concussões cerebrais mais intensas a condicionar maiores efluxos e variações mais drásticas do potencial de membrana. [10]

As células da glia são responsáveis por recolher o excesso de iões de modo a manter a homeostasia celular. Contudo, o aumento dramático de K^+ extracelular satura a capacidade das células da glia de o recaptarem, prejudicando a capacidade do neurónio de regular o meio interno com precisão.

Também mecanismos neurotransmissores inibitórios parecem estar afetados, nomeadamente diminuição dos níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA) e dos seus recetores. As alterações nos recetores do GABA podem estar por detrás da maior suscetibilidade ao desenvolvimento de ansiedade ou stresse pós-traumático devido à sua diminuição na amígdala. ^[18]

2) Metabolismo da glicose e efeitos mitocondriais: a crise energética

Devido ao desequilíbrio entre as necessidades energéticas aumentadas e o aporte energético fornecido no período imediatamente após a concussão cerebral, desenvolve-se um estado hiperglicolítico com o intuito de assegurar a homeostasia celular e restaurar o equilíbrio iónico. A bomba Na^+/K^+ ATPase trabalha no sentido de contrariar o efluxo massivo de K^+ , e, sendo um mecanismo dependente de ATP (adenosina trifosfato), conduz a depleção energética. De notar que as células da glia contêm grande parte das reservas de glicogénio do sistema nervoso e são mais glicolíticas que os neurónios, sendo que a produção de lactato ocorre predominantemente nestas e, posteriormente, esse mesmo lactato é encaminhado para o neurónio onde é convertido em piruvato e integrado no ciclo de Krebs.

Em sentido contrário ao efluxo de K^+ , verifica-se movimento intracelular de Ca^{2+} , que pode persistir durante mais tempo que os restantes distúrbios iónicos. O neurónio responde a este evento com o sequestro mitocondrial do Ca^{2+} , de modo a reduzir as suas concentrações citoplasmáticas. Contudo, o acumular de Ca^{2+} mitocondrial pode originar disfunção mitocondrial a médio prazo, exacerbando problemas associados ao metabolismo oxidativo, que já não era capaz de responder eficazmente às necessidades energéticas celulares, agravando-se assim a crise energética. ^[18] Concomitantemente, um estado energético desfavorável abre caminho a estados graves de descompensação entre espécies reativas de oxigénio (*ROS* – “*reactive oxygen species*”) e antioxidantes celulares, estados

esses que se prolongam no tempo, contrariamente aos desequilíbrios iônicos mais transitórios.

3) Ca^{2+} e Mg^{2+} na cascata neurometabólica

Desde há vários anos que se reconhece o papel do Ca^{2+} nos mecanismos básicos de morte celular. A libertação do glutamato para além de uma via independente de Ca^{2+} , faz-se também valer de uma outra Ca^{2+} -dependente, conferindo um papel importante ao Ca^{2+} , relacionando-o com os processos de excitotoxicidade neuronal. [32]

Os níveis intracelulares de Mg^{2+} diminuem imediatamente após concussão, permanecendo diminuídos por vários dias. [45]

Algumas das funções destes iões têm implicações importantes na fisiopatologia da concussão cerebral (Tabela 6).

<i>Tabela 6: O papel de alguns iões, na cascata neurometabólica da concussão</i>	
<i>Ca²⁺</i>	<i>Mg²⁺</i>
➤ Disrupção mitocondrial	➤ Síntese proteica
➤ Ativação de vias apoptóticas e da calpaina (destruição de proteínas neuronais incluindo componentes dos microtúbulos e microfilamentos)	➤ Bloqueio dos recetores NMDA (a sua diminuição amplifica o papel do influxo do cálcio)
➤ Edema axonal	➤ Produção de ATP
➤ Ativação de fosfolipases, com degradação do ácido araquidónico da membrana celular, libertando ROS, com aumento do dano celular	➤ Manutenção do potencial de membrana
➤ Por cooperação com o diacilglicerol, promove ativação da proteína cinase A, facilitando uma maior entrada de cálcio na célula	
➤ Aumento da libertação de glutamato com maior excitotoxicidade	

4) Neuroinflamação

Estudos recentes demonstraram a ocorrência de alterações inflamatórias na concussão, facto antes renegado. A neuroinflamação corresponde ao processo inflamatório do sistema nervoso, incluindo ativação de células imunes (e.g. micróglia) e mediadores inflamatórios (e.g. citocinas como IL-6, IL-1 e TNF- α). Estes aumentos também são evidentes na sequência de mTBI em modelos animais. O TNF- α apresenta um papel importante nalguns tipos de disfunção cognitiva, sendo que, em certos estudos animais, verificou-se o seu aumento, mesmo na ausência de dano estrutural após traumatismos cranianos fechados. A libertação de glutamato a par da ativação de recetores poderá estar na origem da ativação das células de microglia, no aumento das ROS e na possibilidade de lesão celular. Estas alterações explicam em parte a excitotoxicidade associada à crise energética. [22]

Os níveis de IL-6 conseguiram prever a gravidade do mTBI, em modelos animais. Concussões repetidas promoveram alterações comportamentais e neuroinflamação nos modelos animais utilizados, verificando-se níveis de citocinas aumentados até 1 mês após traumatismos sequenciais (e.g. Ccl2; Ccl7; Lipocalina-2; inibidor tecidual de metaloproteinase-I). As células de micróglia parecem desempenhar um papel importante na resposta inflamatória de longo prazo e os seus fenótipos estão alterados (maior atividade das células) entre os 7 e os 28 dias após traumatismos. Paradoxalmente, sabe-se que a diminuição do número de células de micróglia e neutrófilos melhora a função cognitiva, a ansiedade e a perda neuronal (modelos animais de concussão repetida).

Relativamente à investigação humana, esta é muito limitada. Ainda assim, verificam-se níveis aumentados de citocinas após traumatismos ligeiros, estando correlacionados com a gravidade da lesão e o desempenho cognitivo. De facto, níveis aumentados de plaquetas podem verificar-se por períodos aumentados (até 9 anos), sugerindo o efeito inflamatório a longo prazo. [117]

As diferentes perturbações da homeostasia celular explicam a maior vulnerabilidade do neurónio para novos eventos, o que, no caso da prática desportiva, é relevante pelo maior risco de lesões repetidas. Assim, a suscetibilidade à lesão cerebral grave é maior, o que poderá explicar a eventual ocorrência de síndromes associados a traumatismos cerebrais repetidos, como a síndrome de segundo impacto. [23]

5) Lesão do citoesqueleto e disfunção axonal

As forças biomecânicas envolvidas no processo da concussão cerebral podem originar dano na microestrutura complexa do citoesqueleto do neurónio. Numa fase aguda (de 5 minutos a 6h), pode ocorrer compactação neurofilamentar por fosforilação ou proteólise lateral mediada pela calpaína, resultando na perda de integridade estrutural axonal. [24] Numa fase posterior (das 6h às 24h pós-lesão), o influxo de Ca^{2+} pode destabilizar os microtúbulos. A diferença desta ocorrer num TCE mais grave ou numa concussão é a eventual reversibilidade atribuída ao último caso. A disrupção microtubular acompanhante, devida ao estiramento axonal, pode interferir com o transporte bidirecional axonal, podendo isolar a sinapse, diminuindo a normal neurotransmissão e, em casos mais graves, originar desconexão axonal. O Ca^{2+} intracelular e o efeito proteolítico associado resultam no dano de componentes do citoesqueleto (e.g. espectrina). [25]

Estudos mais recentes apontam para a existência de pontos de ancoragem do citoesqueleto à membrana celular, na dependência de proteínas tipo integrinas, podendo representar um alvo primário de lesão traumática em neurónios e células vasculares. [26]

Na concussão cerebral, o dano é predominantemente a nível axonal, com lesão mínimas dos corpos celulares ou bainhas de mielina. [27] Estas lesões progridem pelas diferentes estruturas corticais e subcorticais ao longo de 4 a 6 semanas, traduzindo défice a nível de memória e aprendizagem espacial. Outros estudos demonstraram que a axonotemese pode

ocorrer sem morte celular, impossibilitando, contudo, os neurónios de funcionarem normalmente. [28]

Neurónios desmielinizados parecem ser mais vulneráveis à lesão do que fibras mielinizadas. Estes achados poderão sugerir a maior vulnerabilidade do cérebro em desenvolvimento (crianças e jovens, particularmente) na concussão cerebral, particularmente associada à prática desportiva frequente nestes grupos etários. [29]

6) Perfusão cerebral na concussão cerebral

Após traumatismo inicial, um conjunto de respostas vasculares e alterações da perfusão têm início. A agressão à vasculatura cerebral traduzida em pequenas hemorragias, redução da perfusão local ou alterações do metabolismo oxidativo tem graves consequências secundárias, impactando negativamente a homeostasia do sistema nervoso. Estudos realizando técnicas avançadas de ressonância magnética (“*arterial spin labeling*” e “*contrast-enhanced perfusion weighted imaging*”) demonstraram redução do fluxo sanguíneo cerebral em estadios crónicos de mTBI. [34]

As modificações da perfusão cerebral são um dos problemas mais relevantes em qualquer traumatismo cerebral. Traumatismos cranianos, moderados a graves, diminuem o fluxo sanguíneo e impedem-no de aumentar de forma a colmatar a enorme demanda energética consequente à concussão, originando um défice entre necessidade e oferta. Teoricamente, deste modo, agravar-se-ia a crise energética em curso após a concussão, não sendo o organismo capaz de fornecer e/ou remover os metabolitos necessários. Em modelos experimentais (mediante realização de lesão por percussão de fluido (“*fluid percussion injury*”), a redução do fluxo cerebral parece poder atingir os 50%, não atingindo os 85% necessários para causar isquemia cerebral. Ainda assim, são escassos os estudos realizados em doentes para traumatismos cranianos ligeiros onde se enquadra a concussão cerebral.

[18]

O único estudo reportando alterações hemodinâmicas na fase aguda da concussão cerebral revelou que, contrariamente ao que se verifica para traumatismos mais graves, há um aumento do fluxo sanguíneo cerebral e uma oxigenação venosa aumentada. Estas diferenças poderão dever-se ao *timing* de análise (dentro das primeiras 48h após lesão), facto que não foi contabilizado noutros estudos. Resultados semelhantes apenas tinham sido obtidos em modelos animais, através da utilização de pesos de menor impacto no momento de provocação de lesão, revelando um aumento inicial do fluxo cerebral (1-3h após lesão), seguindo-se uma diminuição do mesmo. Várias são as hipóteses que podem justificar este facto: diminuição do consumo de oxigénio pelos tecidos lesados, condicionando níveis de oxigenação mais elevados; perda do controlo estrito entre o rácio metabólico de oxigénio a nível cerebral e o fluxo sanguíneo cerebral; o cérebro está a utilizar uma fonte energética alternativa (e.g. lactato, corpos cetónicos) em vez de glucose, no sentido de colmatar a disfunção mitocondrial; mecanismo neuroprotetor, facilitando a remoção de metabolitos tóxicos produzidos em excesso associados à crise energética e disfunção mitocondrial, mecanismo esse que parece afetado no caso de lesão de maior gravidade. [18]

Verificam-se piores resultados globais em doentes com piores estados de oxigenação cerebral e, neste sentido, o tratamento deverá incluir otimização da perfusão cerebral e do fluxo sanguíneo. [35]

7) Líquido Céfalo-raquídeo (LCR)

Os níveis de LCR elevam-se após concussão cerebral. Isto acontece provavelmente para tentar responder às necessidades energéticas aumentadas. Estudos em modelos animais revelaram que quanto maior a gravidade da concussão cerebral, mais prolongado é o aumento do LCR. [36]

IV) Mutações

Vários estudos defendem a ideia de que existe suscetibilidade genética capaz de afetar a recuperação de traumatismos cranianos de intensidade diversa. No que concerne à concussão cerebral, são ainda escassos os estudos, apesar de já se encontrarem publicados alguns resultados interessantes. Algumas mutações parecem estar associadas a uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de uma concussão cerebral e a maior risco de sintomatologia prolongada e de maior gravidade (**Tabela 7**).

<i>Tabela 7: Mutações de maior relevância em estudo, no âmbito da concussão cerebral*</i>	
<p>➤ Mutação do gene BMX/ETK (“bone marrow tyrosine kinase in chromosome X” ou “epitelia/endotelial tyrosine kinase”): modulador de apoptose e crescimento celular, tendo um papel importante em funções imunitárias e de regulação através do seu envolvimento em mecanismos de sinalização intracelular de receptores de citocinas, superfície de linfócitos, receptores acoplados a proteínas-G e integrinas. Estudos revelaram o papel importante da proteína codificada por este gene no recrutamento de células inflamatórias e na angiogénese, consequente à isquemia associada a traumatismos cranianos. Apresenta igualmente importância na regulação da produção de IL-6, intimamente associada a traumatismos cranianos. Polimorfismos (SNPs – “Single-nucleotide polymorphism”) do BMX correlacionam-se com tonturas após mTBI, podendo ser preditores precoces dessa mesma sintomatologia, bem como de sintomas crónicos persistentes. ^[38]</p>	
<p>➤ Mutação do gene CACNA1A (“calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit”): associado a enxaqueca hemiplégica familiar, aumenta a probabilidade de edema cerebral e coma para traumatismos simples, em doentes que sofrem desta canalopatia. ^[37]</p>	<p>➤ Mutação no fator BDNF: três SNPs (rs11030102, rs11030107, e rs12273363) foram estudados no contexto de concussões cerebrais, sendo que os resultados parecem suportar a hipótese de que polimorfismos no BDNF podem influenciar a performance cognitiva, após mTBI. ^[37]</p>
<p>➤ Mutação nos receptores NMDA: foram estudados alguns polimorfismos das subunidades deste recetor (região GRIN2A), associando-as com o tempo de recuperação da concussão cerebral, concluindo-se que portadores de 2 alelos longos (L/L – com mais de 25 repetições VNTR GT) apresentavam um tempo de recuperação superior a 60 dias numa frequência 6 vezes superior a portadores de 2 alelos curtos (S/S). ^[37]</p>	<p>➤ Mutação no gene ANKK1 (“ankyrin repeat and kinase domain containing 1 gene”): localizado no cromossoma 11, é um membro da família das serina/treonina cinases e a presença de alelos mutados (alelo-T) resulta numa redução de 40% dos receptores D2 para a dopamina. Portadores desse alelo, que sofrem concussões cerebrais, parecem apresentar uma recuperação mais lenta. ^[37]</p>
<p>➤ Mutação na proteína ApoE: estudos sugerem que atletas com um genótipo G-219T TT do promotor da ApoE podem ter risco aumentado para desenvolvimento de concussões (principalmente mais severas). A presença do alelo ApoE4 também parece associar-se mais frequentemente a sintomas mais sérios, após concussões cerebrais de intensidade semelhante. ^[39]</p>	<p>➤ Outros genes/moléculas com envolvimento nos mecanismos fisiopatológicos de traumatismos cranianos mais severos, mas sem estudos relacionados com a maior suscetibilidade para concussões ou pior prognóstico: MAO-A; IL-6; TNF-a. ^[37]</p>
<p>*Apesar de existir a noção de que herdar um alelo mutante possa predispor para um melhor ou pior prognóstico, é cada vez mais evidente que a recuperação de traumatismos cranianos é de natureza poligénica, envolvendo a interação de múltiplos genes. Para além disso, não se pode negar a importância da epigenética na modificação da expressão génica.</p>	

V) Biomecânica: o mecanismo da lesão no desporto

Acelerações lineares e rotacionais são os principais fatores de risco para concussão, durante impacto. Para qualquer impacto, há dissipação da energia fornecida, não se restringindo a força exercida à cabeça (no caso de traumatismos cranianos), nem se restringindo apenas a outras partes do corpo (no caso de traumatismos noutras áreas). Normalmente, os impactos estão associados a acelerações lineares e angulares em simultâneo. O traumatismo poderá ser direto ou indireto: impacto direto é aquele que resulta do embate de algo contra o crânio (e.g. cabeça com cabeça, cabeça com stick, bola na cabeça) sendo o impacto indireto aquele que resulta do movimento da cabeça sem ter havido um embate inicial direto (e.g. placagens).^[40]

São induzidos padrões de tensão no tecido cerebral que podem causar lesão. Não há dados relativos a valores mínimos de força para desenvolvimento de concussão, sendo muito difícil medir a dinâmica cerebral durante o impacto. A aceleração da cabeça pode ser facilmente medida e há evidência da sua relação com a gravidade da lesão cerebral. Ainda não se estabeleceu claramente qual a contribuição da aceleração para mecanismos lesionais específicos, apenas se teoriza sobre esses mesmos mecanismos, recorrendo a modelos animais e modelos computacionais.^[40]

A localização mais provável de traumatismos com potencial concussivo é a região temporal, sendo as principais justificações o facto de esta região se enquadrar no chamado ângulo morto dos atletas (visualmente, não percebem informação proveniente desse ângulo), ser uma zona sujeita a maiores forças de cisalhamento do que a região frontal ou parietal. Contudo, paradoxalmente, outros estudos realizados em atletas praticantes de futebol americano, recorrendo à utilização de acelerómetros, revelaram maior propensão para a concussão mediante impactos no topo da cabeça.^[14]

Quando a lesão é antecipada, o prognóstico é melhor, uma vez que a contração dos músculos cervicais é fundamental para a postura mais fixa do crânio, diminuindo as forças de

aceleração e desaceleração criadas. Quando a região cervical se encontra num estado de hipertensão muscular, o momento da força exercido na contração cervical reduz-se em cerca de 40%.^[41]

Uma das técnicas mais usadas no estudo da biomecânica associada à concussão cerebral é a acelerometria. Esta tem como objetivo avaliar a atividade física através do uso de dispositivos eletrónicos que medem a aceleração produzida pelo movimento do corpo. Esta propriedade dota os acelerómetros da capacidade de quantificar a atividade física desenvolvida e de estimar a sua intensidade e duração. Adicionalmente, este método permite estimar o gasto energético resultante da atividade física realizada, uma vez que a aceleração é diretamente proporcional à força muscular realizada, refletindo diretamente os custos energéticos que lhe estão associados. Particularizando, no caso da concussão cerebral, fornece dados relativos às acelerações lineares e rotacionais durante o impacto. Assim, novas informações têm sido obtidas relativamente aos fatores de risco associados à concussão, incluindo: a posição ocupada no terreno de jogo; o desporto em causa e o tipo de evento (treino vs competição).^[42]

Os estudos de biomecânica, associados às concussões nos desportos juvenis, têm implicações nas regras e treino. Os estudos de acelerometria podem ser úteis no auxílio dos atletas com perfil fraco em termos de impactos no crânio (e.g. vários traumatismo de magnitude significativa, principalmente no topo da cabeça) que podem predizer uma má técnica. Novos sistemas de acelerometria têm sido desenvolvidos como dispositivos intraorais e materiais adesivos que podem se aplicados diretamente na cabeça.^[43]

Estudos de biomecânica são importantes, na medida em que podem fornecer informações cruciais sobre os processos físicos que desencadeiam toda a fisiopatologia da concussão e sobre quais os fatores que podem auxiliam o corpo a dissipar as forças aplicadas na cabeça, contribuindo, deste modo, para melhorar a abordagem não só do tratamento mas também da prevenção destas lesões.

De entre esses fatores que podem condicionar um melhor ou pior prognóstico destacam-se: diferenças nos níveis de LCR individuais; vulnerabilidade do tecido cerebral à lesão; força músculo-esqueléticas e antecipação do embate.

A força muscular cervical e tamanho muscular cervical não mostraram diminuição da aceleração. Contudo, um estudo recente revelou que rigidez muscular cervical e um menor deslocamento angular após trauma reduzem o risco complicações de impactos de alta intensidade. Assim, a rapidez com que os músculos cervicais contraem parece ser mais relevante que a sua força global. ^[44]

VI) Sintomas e Sinais

Compreendendo as características fisiopatológicas da concussão cerebral e a sua relativa benignidade, torna-se simples entender a sintomatologia concomitante, percebendo-se mesmo a razão de esta se apresentar, por vezes, de modo minimalista. No imediato, a sintomatologia poderá ser fruste, muitas vezes desvalorizada pelo doente e até, por vezes, relevada para segundo plano pela equipa médica. É necessário ressaltar que muitas vezes esta não existe quando falamos de equipas de pequena dimensão ou não incluídas numa estrutura profissionalizada, motivos não menos válidos para a ocorrência de concussões (em igual ou até maior número). Ainda assim, é possível enquadrar os principais sintomas em 4 categorias distintas: somáticos, cognitivos, emocionais e relacionados com o sono (Tabela 8).^[16]

<i>Tabela 8: Sinais e sintomas associados à concussão cerebral</i> [2, 16]			
<i>Precoces</i> <i>(min. - horas)</i>	<i>Tardios</i> <i>(dias-sem.)</i>	<i>Associados a</i> <i>trauma repetido</i>	<i>Frequentemente</i> <i>presentes*</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Somáticos: <ul style="list-style-type: none"> • Cefaleias • Náuseas/Vómitos • Tonturas/Desequilíbrio • Fadiga ➤ Cognitivos: <ul style="list-style-type: none"> • Perda de conhecimento • Amnésia pós-traumática • Perturbação da atenção • Alterações da memória ➤ Emocionais: <ul style="list-style-type: none"> • Alterações comportamentais ➤ Relacionados com o sono: <ul style="list-style-type: none"> • Sonolência 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Somáticos: <ul style="list-style-type: none"> • Cefaleias persistentes ➤ Cognitivos: <ul style="list-style-type: none"> • Alterações da memória • Diminuição da concentração e atenção ➤ Emocionais: <ul style="list-style-type: none"> • Irritabilidade ➤ Relacionados com o sono: <ul style="list-style-type: none"> • Alterações da duração do sono • Insónia inicial 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aumento do tempo de recuperação ➤ Início precoce de perturbações de memória ➤ Início precoce de demência ➤ Sintomas mais preocupantes 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cefaleias ➤ Perturbação do equilíbrio ➤ Lentificação psico-motora ➤ Fadiga
		<i>Sintomas mais preocupantes</i>	
		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alterações da consciência ➤ Dores cervicais ➤ Perda de sensibilidade ➤ Perda de controlo motor ➤ Posturas anormais 	
<p>* Estudos advogam que a presença de qualquer um destes na sequência de um traumatismo craniano (ou noutra região corporal capaz de transmitir o impulso ao crânio) pode ser suficiente para diagnosticar uma concussão cerebral.</p>			

Como já descrito, a concussão cerebral pode, ao contrário do que anteriormente se suponha, não ser acompanhada por um período de perda de consciência (menos de 10%) e, numa tentativa de objetivar os sinais e sintomas do doente, enquadra-se o mesmo na GCS, estando o score para as concussões cerebrais, na grande maioria dos casos, entre 14-15. Outro dos grandes corolários antigos da concussão cerebral seria a presença de amnésia pós-traumática, contudo, esta só se verifica em 25-30% dos casos. ^[49]

A) Relação entre fisiopatologia e sintomatologia

1. Fenómeno de depressão alastrante (“*Spreading Depression*”)

A depressão alastrante é um distúrbio da função cerebral caracterizado por um quase completo estado de despolarização neuronal, diminuição na resistência membranar e redistribuição de iões através das membranas celulares dos neurónios.

Estudos realizados com tomografia por emissão de positrões (PET), 36h após concussão, revelaram que $\frac{1}{4}$ dos indivíduos, após concussão cerebral, apresentavam-se em crise metabólica (definida por elevação do ratio lactato/piruvato, o qual se correlaciona indiretamente com o metabolismo oxidativo, revelando diminuição da utilização do oxigénio), mas com baixa incidência de isquemia. ^[33] Esta depressão metabólica não parece circunscrever-se ao local da lesão. É possível que o dano em áreas subcorticais possa conduzir a falhas no metabolismo da glucose entre o córtex e o tronco cerebral, conduzindo a défices comportamentais mais prolongados e perturbações do equilíbrio. ^[50]

A concussão pode ativar nociceptores trigeminais, como na enxaqueca, ativando neurónios de 2ª e 3ª ordem no tronco cerebral, hipotálamo e tálamo, levando à depressão alastrante. Raízes nervosas sensitivas cervicais superiores que convergem na porção caudal do núcleo trigeminal espinal (“*nucleus caudalis*”) podem contribuir para este processo de ativação, devido a flexão e extensão forçadas da coluna cervical. ^[51]

Vários estudos sugerem também que enxaquecas pós-traumáticas secundárias a concussão cerebral estão associadas a défices cognitivos e sintomas prolongados, aumentando a suspeita de que há uma sobreposição dos sintomas pós-concussão e aqueles descritos para a enxaqueca, alimentando a ideia de que uma fisiopatologia semelhante pode estar subjacente a ambos. ^[52]

2. Lesão da substância branca e perturbação das funções cognitivas

Se a relação entre traumatismos cranianos moderados/graves, lesão da substância branca, dano nas redes neuronais e defeitos cognitivos é clara ^[30], relativamente a traumatismos ligeiros (em particular à concussão cerebral), essa relação não está claramente suportada pela investigação científica. Contudo, o uso de novas técnicas (e.g. ressonância magnética por tensor de difusão (DTI)) tem permitido verificar alguma disrupção da substância branca, chegando mesmo a reportar modificações nas medições por DTI e nos testes cognitivos após colisões em atletas sem diagnóstico de concussão. Em suma, novos estudos têm permitido determinar a ocorrência de defeitos cognitivos na ausência de morte celular, sendo ainda possível associar diferentes graus de perturbação comportamental a diferentes graus de lesão axonal após concussão cerebral. ^[23]

3. Alterações da transmissão do impulso nervoso e perturbações cognitivas

Como já descrito para a cascata neurometabólica da concussão cerebral, após lesão, há alteração da transmissão do impulso nervoso e das sinapses, sem morte celular, sendo este outro mecanismo responsável pela perturbação cognitiva verificada. Através do uso de ressonância magnética funcional (fMRI), tentou-se determinar a sua correlação com os distúrbios cognitivos pós-concussão. Um dos sinais mais usados tem sido aquele que depende do oxigénio sanguíneo (“*Blood Oxygen Level Dependent*”: *BOLD – signal*), tendo-se demonstrado (em modelos animais) que 50% desse sinal é devido ao excesso de glutamato na fenda sináptica. O sinal BOLD apresenta-se alterado dias a semanas após a concussão cerebral, podendo constituir um marcador de disfunção neurológica, sendo que a diminuição deste sinal está associada a uma pior performance na realização de tarefas que impliquem recurso a memória de trabalho. ^[53]

B) Síndrome pós-concussional (SPC)

Define-se pela presença de sintomatologia para além da janela normal de recuperação (1 mês pela “*WHO's International Statistical Classification of Diseases*”); alguns autores definem o síndrome com uma duração mínima de 3 meses, enquanto outros se centram no início de sintomas após 1 semana do traumatismo). Síndrome pós-concussional persistente define-se pela presença de sintomas para lá de 6 meses. A definição, contudo, varia, apresentando ligeiras diferenças quanto à sintomatologia presente na CID-10; DSM-IV e DSM-5 **(Apêndice 1)**.

Os sintomas mais comumente presentes são: cefaleia, tontura, fadiga, irritabilidade, insónia, dificuldade de concentração ou memória e hipersensibilidade auditiva. Por norma, é aceite que a presença de 3 destes sintomas permitem definir o síndrome. Os sintomas não podem ser explicados por mais nenhuma patologia e devem resultar num declínio da função para que o diagnóstico possa ser feito. ^[15]

Não há correlação comprovada entre a gravidade da concussão e a probabilidade de desenvolver SPC. Ainda assim, estudos verificaram o envolvimento de processos orgânicos, nomeadamente dano celular e alterações metabólicas localizadas na substância branca frontal, em doentes vítimas de concussão cerebral, nas primeiras semanas de lesão, bem como alterações no fluxo sanguíneo cerebral em conjunto com diminuição do metabolismo da glicose. ^[55]

Por outro lado, fatores psicogénicos parecem desempenhar um papel preponderante no SPC, sendo defendido que fatores psicológicos são os melhores indicadores iniciais de persistência dos sintomas pós-concussão e que existem taxas elevadas de comorbilidade de sintomas de depressão e ansiedade com sintomas pós-concussionais, sendo muitos destes idênticos. O stress agrava a sintomatologia. ^[56] Questões litigiosas em termos de compensações de trabalhadores podem condicionar um aparente agravamento da sintomatologia e da

consequente duração da concussão, sendo que estes problemas são mais raros no ambiente desportivo. [55]

O SPC parece condicionar um pior prognóstico no quadro global da resolução da concussão cerebral, sendo que adolescentes que sofrem de sintomas pós-concussionais repetidos têm piores desempenhos em tarefas de memória, capacidade verbal e função executora. [54]

O papel da neuroinflamação tem sido estudado nesta patologia (em modelos animais), sendo claro que detém uma importância inegável no SPC. Verificam-se aumentos da proteína C reativa relativamente aos valores basais, predizendo sintomas como perturbações cognitivas e problemas psicológicos 3 meses após o evento concussivo. [117]

Ainda assim, as características do SPC não são exclusivas deste, estando presentes noutras lesões do SNC, pelo que é recomendado que este termo seja substituído por “sintomas pós-traumáticos”. Mais ainda, alguns autores propõem a criação de um termo abrangente para as patologias que cursem com neuroinflamação, não só dependentes do traumatismo como de outra etiologia: Síndromes cerebrais pós-inflamatórias (*“Post inflammatory brain syndrome”* - *PIBS*), sendo que o SPC poderá ser interpretado como um PIBS único de doentes que sofreram uma concussão cerebral (**Apêndices 7 e 8**). [117]

C) Síndrome de segundo impacto (SSI)

Descrito pela primeira vez em 1973, referiu-se ao caso de dois atletas que, após uma concussão cerebral inicial, morreram na sequência de um segundo traumatismo ligeiro, ocorrendo pouco tempo depois. ^[57]

Fisiopatologia: A SSI é uma patologia potencialmente muito grave, associada a um traumatismo de baixa intensidade que ocorre num curto espaço de tempo (horas a alguns dias) após uma concussão cerebral. Do ponto de vista fisiopatológico, é muito semelhante a um traumatismo craniano grave, com falência dos mecanismos de autorregulação da vasculatura cerebral, simultaneamente associado a um aumento brusco de catecolaminas e da pressão intracraniana, que, eventualmente, conduz a edema cerebral, herniação unciforme (do uncus) do lobo temporal, herniação das amígdalas cerebelosas através do foramen magno e compressão do tronco cerebral, de modo rápido e frequentemente fatal. ^[58] De acordo com alguns estudos, este síndrome distingue-se das características típicas de traumatismos cranianos graves pela ausência de hematoma ocupando espaço ^[57]. Contudo, estudos mais recentes apontam para a possibilidade da ocorrência de um hematoma subdural fino acompanhante, mas rejeitam este hematoma como causa da perda de autorregulação e edema cerebral, sendo que o segundo impacto seria responsável quer pelo síndrome descrita quer pelo hematoma subdural, considerando-os duas entidades diferentes. A justificação para esta divergência baseia-se no facto de que um segundo impacto na cabeça de um atleta ainda com sintomatologia após concussão cerebral, que tenha intensidade suficiente para produzir um discreto hematoma subdural terá intensidade suficiente para induzir a SSI, sendo que o contrário não se verifica na totalidade (ou seja, forças capazes de induzir um SSI, podem não ser capazes de provocar um hematoma subdural). Conclui-se, assim, que são as forças de aceleração as responsáveis pela fisiopatologia da SSI e não o hematoma subdural ^[58]. Este segundo trauma não tem de ser necessariamente um traumatismo craniano direto, podendo antes ser despoletado por um traumatismo de outra localização, capaz de induzir stresse

cerebral (e.g. embate no tórax do indivíduo com modificações bruscas nas forças de aceleração transmitidas ao cérebro, por flexão brusca do tronco). ^[57]

Epidemiologia: A sua incidência é bastante rara, contabilizando-se 35 casos, num período de 23 anos (dados de praticantes de futebol Americano) ^[59], com 10 novos casos apresentados mais recentemente. ^[58] Desconhece-se a incidência global deste síndrome. A maioria dos atletas, que sofrem desta condição, tem idade inferior a 18 anos e estima-se que cerca de 4 a 6 indivíduos nesta faixa etária morra na sequência deste evento, anualmente. ^[60] Coloca-se a questão sobre se não seria de esperar maior incidência, tendo em conta o grande número de concussões anuais, não havendo, contudo, conclusões na literatura sobre a inexistência de mais casos.

Clínica: De modo pragmático, a SSI é definida como sendo resultado de um impacto que ocorre num atleta, enquanto ainda se encontra sintomático, após uma concussão prévia. O novo evento não causaria, em condições normais, um tal aparato biológico, dada a sua reduzida intensidade, contudo, consegue despoletar uma sequência grave de eventos que conduz a mortalidade em 50% dos casos e morbilidade em 100%. O período entre a primeira e a segunda lesão pode variar entre 0 e 32 dias e o atleta, após segundo traumatismo, pode sentir-se atordoado mas, habitualmente, não apresenta perda de consciência imediata, continuando, muitas vezes, em jogo. Durante o período subsequente (2-5min), o atleta colapsa, caindo, num estado semicomatoso com dilatação pupilar, perda de movimentos oculares e falência respiratória. Clinicamente, a deterioração é mais rápida do que a observada nos hematomas epidurais. Quando a lesão não é fatal, a sintomatologia é semelhante à verificada nos traumatismos cranianos graves. ^[58]

Imagiologia: A tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM) permitem identificar manifestações e complicações da SSI, nomeadamente, a hiperémia cerebral inicial, a herniação cerebral, a isquemia pós-herniação e potencial hemorragia cerebral. Por oposição ao facto da RM ser mais precisa na caracterização da lesão, a TAC é o

exame de escolha, uma vez que mais facilmente permite demonstrar a hemorragia intracraniana e o desvio da linha média cerebral por ingurgitamento hemisférico que podem indicar necessidade de intervenção cirúrgica imediata. De entre outros achados imagiológicos característicos destacam-se: apagamento completo de sulcos cerebrais e das cisternas basais (peri-mesencefálicas); deformação morfológica do tronco cerebral pela herniação uncal e diencefálica; assimetria hemisférica (definida pela espessura do hemisfério cerebral medida ao nível dos ventrículos laterais); zonas de enfarte isquémico multifocais pós-traumáticas (se o doente sobreviver ao episódio de hipertensão intracraniana inicial). [58]

Tratamento: na dependência de achados clínicos e imagiológicos para cada caso, não havendo orientações uniformizadas sobre como proceder de um modo geral na SSI. As estratégias utilizadas são semelhantes às verificadas nos casos de hipertensão intracraniana e hematomas subdurais. Assim, no sentido de diminuir a pressão intracraniana, a craniectomia descompressiva, o manitol e o controlo da ventilação são atitudes usuais, sendo acompanhadas pela remoção cirúrgica do possível hematoma acompanhante. [58]

Conclusão: O SSI é uma das principais responsáveis pela necessidade de evitar que o atleta regresse ao jogo enquanto permanece sintomático. Embora não seja a patologia mais frequente, decorrente de um mau acompanhamento no “*return-to-play*”, é a mais preocupante. Em suma, não deverá haver pressa em reintroduzir um atleta na prática desportiva, pelo risco de exacerbação sintomatológica e pelo risco de sofrer uma lesão adicional. Se um atleta apresenta repetidas concussões, será de equacionar uma discussão exaustiva sobre os riscos e benefícios de continuar a participação naquele desporto.

D) Resolução sintomatológica

Apesar da grande variabilidade de apresentação sintomatológica, 80-90% dos adultos recuperam entre 7-10 dias, embora a performance neurofisiológica possa estar diminuída para além desse período e o esforço físico ou cognitivo possam exacerbar a sintomatologia. Ainda assim, 10% apresentam sintomas para além do período normal (recuperação prolongada).^[2]

Investigações recentes, relativas a fatores de risco para recuperação prolongada, parecem promissoras (**Tabela 9**).

<i>Tabela 9: Fatores de risco para recuperação prolongada e respetivos níveis de evidência</i> ^[61]	
<i>Fator de risco</i>	<i>Nível de evidência*</i>
➤ Vários sintomas na apresentação inicial (≥ 3)	B
➤ Défices de memória (e.g. amnésia anterógrada e retrógrada)	B
➤ Cefaleias / Enxaqueca	B
➤ Duração prolongada de cefaleias	B
➤ Idade (> gravidade para idades <)	C
➤ Perda de conhecimento (menor importância)	Evidência de recuperação prolongada, sem estudos que permitam definir um nível de evidência
➤ Défices de memória visual e rapidez de raciocínio	
➤ Antecedentes de concussão cerebral	
* Nível de evidência A: Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises.	
* Nível de evidência B: Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou estudos alargados não aleatorizados.	
* Nível de evidência C: Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.	

VII) Diagnóstico

O diagnóstico de uma concussão cerebral não é tão simples como se poderia julgar e os **objetivos principais** prendem-se com a exclusão de lesões mais graves que necessitem de intervenção imediata (hemorragias epidurais; subdurais; subaracnoideias; fraturas cranianas e lesões medulares) e detetar a concussão o mais precocemente quanto possível, atuando no sentido de prevenir um segundo traumatismo, potencialmente mais grave. Contudo, os algoritmos usados são baseados em consensos de especialistas e não em medicina baseada na evidência. Uma abordagem multimodal, avaliando o equilíbrio, as funções cognitivas e os sintomas é a estratégia preferida. A avaliação deve suportar-se numa história detalhada da lesão e circunstâncias da mesma, bem como da sintomatologia subjetiva, exame físico e avaliação objetiva de funções cognitivas e equilíbrio. ^[16]

A) *Diagnóstico Clínico*

Na história, é importante destacar a presença de amnésia pós-traumática e perda de consciência, uma vez que são elementos com utilidade na predição de evidências imagiológicas na TAC e, portanto, indicadores de que esta deverá ser realizada. **No exame físico**, deve ser realizado um exame neurológico criterioso, sendo de destacar a importância de avaliar o estado de consciência, pares cranianos, força das extremidades, sensibilidades e equilíbrio.

Após os primeiros socorros e exclusão de lesões mais graves, o diagnóstico definitivo suporta-se em sintomas autorreferenciados e medições objetivas da função cognitiva e equilíbrio. Se o diagnóstico de concussão for muito provável, o atleta não deverá voltar à prática de atividade no mesmo dia. ^[16]

Assim, a concussão cerebral deverá ser avaliada usando estratégias claras (**Tabela 10**).

<i>Tabela 10: Atitudes a ter perante o atleta com suspeita de concussão cerebral</i>	
<i>Atitude</i>	<i>Recomendação</i>
1) O atleta deverá ser avaliado por um profissional de saúde competente para o efeito	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Avaliação no local do acidente ➤ Excluir lesão mais grave (e.g. lesão cervical)
2) O atleta deverá ser colocado num local apropriado, numa posição adequada	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Na ausência de profissional de saúde, o atleta deverá ser removido do jogo e referenciado urgentemente
3) O atleta não deverá ser deixado sozinho	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Importante registar agravamentos da situação global, especialmente no decurso das primeiras horas

Neste sentido, elaboraram-se ferramentas variadas que pretendem dar resposta a essa mesma clarificação. De seguida apresentam-se, de modo sumário, algumas das possíveis escolhas:

1. SCAT3TM – “*Sport Concussion Assessment Tool, 3rd edition*” (Apêndice 2)

Permite a avaliação de atletas que sofreram concussão, constituída por vários questionários que, para além de permitirem uma precisa caracterização do estado do atleta no momento da lesão, suportado em elementos objetivos observáveis e informação subjetiva veiculada pelo atleta, tomam em conta os antecedentes do indivíduo (**Tabela 11**).

O SCAT3 deve ser feito em repouso, sendo a altura preferencial 10 minutos ou mais após exercício.

O SCAT3 não deverá ser utilizado como ferramenta única de diagnóstico de concussão cerebral, de avaliação da recuperação ou como única justificação para a tomada de decisão sobre a capacidade de um atleta voltar à prática desportiva.

Tabela 11: Dimensões abordadas pelo SCAT3

1) Sinais potenciais de concussão
2) Escala de Glasgow
3) Score de Maddocks
4) Descrição do mecanismo da lesão pelo atleta
5) Circunstâncias e antecedentes do atleta
6) Avaliação da sintomatologia
7) Avaliação cognitiva (e.g. SAC) *
8) Avaliação cervical
9) Avaliação do equilíbrio (e.g. BESS) **
10) Avaliação da coordenação
11) Recordação de testes previamente realizados
12) Informações fornecidas ao atleta
13) Regresso à atividade desportiva
14) Conselhos sobre a abordagem da concussão cerebral
* SAC - “ <i>Standardized Assessment of Concussion</i> ”: ferramenta bem desenvolvida para averiguar o funcionamento cognitivo imediatamente após lesão com duração de cerca de 6 minutos, com sensibilidade de 80-94% e especificidade de 76-91% na deteção de concussões. ^[61]
** BESS - “ <i>Balance Error Scoring System</i> ”: útil a avaliar o equilíbrio imediatamente após lesão, avaliando a capacidade do atleta para permanecer em três posições estáticas (perna única, duas pernas e posição em tandem), primeiro em superfícies duras e depois numa placa de material esponjoso, por 20seg em cada. Não excede os 5 minutos de execução, apresentando sensibilidade de 34-64% e especificidade de 91% no diagnóstico de concussão cerebral. ^[62]
*/** SAC e BESS podem ser facilmente executados na linha lateral para objetivação imediata do estado mental do atleta. Quando usados associado a uma “check-list” de sintomas, esta estratégia apresenta alta sensibilidade para diagnóstico e seguimento da recuperação.

2. Child-SCAT3TM (Apêndice 3)

Para indivíduos com menos de 13 anos, esta variante do SCAT3 deverá ser preferida, por ser mais adequada à faixa etária em causa, não só pela sintomatologia reportada ser diferente mas também pelo facto de nesta faixa etária estar a decorrer ainda um processo de desenvolvimento neuronal, que obriga a um reapreciar das escalas de avaliação utilizadas. Para além disso, a tónica é colocada no regresso à atividade escolar ao invés do retorno à atividade desportiva (só depois da primeira estar assegurada se poderá equacionar o retorno à atividade física intensa).

3. “*Pocket Concussion Recognition Tool™*” (Apêndice 4)

No caso de não existir qualquer profissional qualificado para a gestão da concussão, qualquer indivíduo não qualificado poderá utilizar esta ferramenta como alternativa (Tabela 12).

<i>Tabela 12: Dimensões abordadas pelo “Pocket Concussion Recognition Tool™”</i>
1) Pistas visíveis de concussão cerebral
2) Sinais e sintomas de suspeita de concussão
3) Avaliação simples da memória
4) “ <i>Red Flags</i> ” da concussão cerebral*
* “ Red Flags ”: cervicalgias; irritabilidade; confusão; vômitos repetidos; convulsões; diminuição da força; parestesias nas extremidades; estado de consciência a agravar; cefaleias graves ou a agravar; alterações comportamentais; diplopia

4. “*Sensory Organization Test*” (SOT)

Teste que usa uma placa de pressão de modo a avaliar a capacidade do indivíduo se manter em equilíbrio, enquanto se procedem a modificações na informação transmitida ao mesmo (placa de pressão oscilante; olhos fechados vs olhos abertos; periferia móvel), testando a capacidade de adaptação dos 3 sistemas sensoriais responsáveis pelo equilíbrio, nomeadamente, o sistema auditivo, o sistema visual e sistema somatossensorial. Apresenta uma sensibilidade de 48-61% e especificidade de 85-90%. É útil a isolar e medir a função de diferentes domínios, incluindo o equilíbrio preferencial, somatossensorial, visual e vestibular. Os scores do SOT reduzem de modo agudo após concussão e melhoram ao longo de vários dias. Também é possível determinar se algum sistema de equilíbrio está afetado em atletas que atravessam recuperações prolongadas. Deste modo, a reabilitação dirigida pode ser uma estratégia. A consideração clínica de toda a informação recolhida deve ser a base da decisão da gestão do atleta. A performance cognitiva ou o equilíbrio não são suficientes para determinar o retorno à competição. [62]

5. Testes neuropsicológicos computadorizados

Alguns exemplos destes testes são o **ImPACT®** (<https://www.impacttest.com/>), **CNS-Vital Signs®** (<http://www.cnsvitalsigns.com/>), **Axon Sports®** (<http://www.axonsports.com/>). Estes recorrem a uma bateria de testes de rápida interpretação, utilizando aplicações informáticas. Dão, assim, informações sobre um largo espectro de domínios cognitivos como memória, atenção, tempo de reação, velocidade de raciocínio, velocidade psicomotora e coordenação motora fina.

Usando dados de base individualizados é possível determinar quando a função cognitiva retoma os níveis normais. É necessário ter cuidado com o uso destes testes no que diz respeito ao retorno à atividade (“*return-to-play*”). Apesar de serem altamente sensíveis, não são específicos e, como tal, não constituem boas ferramentas de diagnóstico. ^[63] Por outro lado, a bateria de testes neuropsicológicos pode ser afetada por fatores externos (fármacos, patologias concomitantes e hora do dia) e internos (motivação, cansaço, humor, estado de alerta). Ainda assim, são uma boa ferramenta adicional no estudo da concussão cerebral. ^[64]

Os domínios mais suscetíveis de afeção na concussão são “*delayed memory*” (teste de performance cognitiva que envolve correspondências entre números, sendo estes separados por outras sequências numéricas variadas), **aquisição de memória e funcionamento cognitivo global**.

6. Controle do sistema oculomotor:

Perturbações na performance visual têm sido verificadas em concussões cerebrais associadas a diferentes causas, pelo que esta área tem vindo a constituir um novo domínio de interesse na abordagem destes traumatismos. *King-Devick Test*® (<http://kingdevicktest.com>) é uma das ferramentas usadas para aferir estes defeitos. O teste pretende que o indivíduo leia, em voz alta, uma sequência de números ao longo de diferentes cartões o mais depressa que conseguir, requerendo a ativação de movimentos sacádicos e processamento rápido da informação. Alguns estudos revelaram dados interessantes na deteção de concussão, sendo que um estudo de situações de emergência não demonstrou utilidade do seu uso. ^[65,66]

7. Avaliação da marcha:

Ao avaliar a marcha, o clínico consegue ver o atleta a executar uma tarefa relevante do ponto de vista funcional, mais do que uma posição estática como acontece no SOT (**Apêndice 5**) e BESS (**Apêndice 6**).

Estudos demonstraram que indivíduos que sofrem concussão cerebral apresentam menor velocidade na marcha, maior tempo de apoio em duas pernas e menor tempo de apoio numa perna (durante o ciclo da marcha), revelando a atitude conservadora destes indivíduos nos seus padrões de marcha. Demonstrou-se ainda que alterações significativas na marcha persistem para além de 6 anos após o evento traumático. ^[67] Também os movimentos mediais-laterais parecem aumentados em indivíduos após lesão e esse aumento é ainda maior quando à marcha se associa a execução de tarefas cognitivas, revelando não só a perturbação do equilíbrio existente como a sua íntima relação com funções nervosas superiores. ^[68] Os mesmos estudos indicaram ainda que antecedentes de concussão condicionam piores performances nos testes de marcha. ^[67]

B) Neuroimagiologia e a concussão cerebral

Apesar do diagnóstico da concussão cerebral se manter predominantemente clínico, novos dados têm apoiado o uso de exames neuroimagiológicos como meio de assistência ao diagnóstico, exclusão de lesões de maior gravidade ou mesmo na detecção de sequelas crônicas de mTBI repetidos ao longo de vários anos. Assim, se algumas situações se verificarem, dever-se-á reforçar a importância da imagiologia, destacando-se a afeção prolongada da consciência, défices neurológicos focais ou agravamento da sintomatologia como sinais de alerta para uma possível lesão estrutural ou intracerebral, requerendo um estudo mais aprofundado.

No caso das concussões cerebrais, uma das questões mais importantes que deve ser respondida de forma rápida e clara é se o indivíduo que sofreu o traumatismo deverá realizar exames imagiológicos num curto espaço de tempo. Para que isto se verifique, é necessário estabelecer “*cut-offs*” clínicos concretos, que permitam à equipa médica responsável pelo doente tomar uma decisão segura, assente em conclusões cientificamente demonstráveis.

Os avanços na neuroimagiologia confirmaram o dano axonal devido a mTBI em humanos,^[70] por vezes correlacionando-se com ligeiros défices cognitivos. Se, no passado, a sua utilidade era reduzida, associado ao facto de as forças rotacionais e de cisalhamento não serem evidentes na TAC ou RM,^[71] com a evolução das técnicas, têm emergido exames promissores.

1. RM por tensor de difusão - DTI (“*diffuse tensor imaging*”)

A DTI é uma variante da RM convencional baseada na taxa de difusão da água dos tecidos, que permite quantificar variações microestruturais na substância branca, sendo um contributo importante na avaliação da integridade axonal *in vivo*. O conceito básico desta técnica prende-se com as diferenças de difusão das moléculas de água em diferentes tecidos, dependendo do seu tipo, integridade, arquitetura e presença de barreiras. Com esta técnica é possível inferir, para cada voxel, propriedades como a taxa de difusão molecular, a direção preferencial de difusão (anisotropia fracional – “fractional anisotropy”: FA) e a difusividade axial e radial. Com efeito, a difusão na substância branca é menos restrita ao longo do axónio e tende a ser anisotrópica (dependente da direção), ao passo que a substância cinzenta é usualmente menos anisotrópica e no LCR é isotrópica (independente da direção).^[72]

Evidências em modelos animais de lesões agudas e subagudas sugerem que a DTI consegue identificar axonotemese primária e desmielinização secundária, associada a traumatismos cranianos.

A FA diminui quando a direccionalidade dos feixes de substância branca é perturbada, como acontece no decorrer da concussão cerebral^[73]. FA aumenta com a mielinização, nomeadamente durante o neurodesenvolvimento mas, após lesão, aumentos mantidos de FA podem estar associados ao edema axonal transitório (possível elemento com potencial para distinguir lesão aguda ou lesão crónica). Estudos recentes apontam para uma maior fragilidade de axónios não mielinizados, sendo mais suscetíveis a lesão e revelando maior perturbação da sua eletrofisiologia, do que fibras mielinizadas.

Registaram-se diminuições da FA, após concussão cerebral, em adultos, afetando regiões como o joelho do corpo caloso, o cíngulo, a coroa radiada anterior e o fascículo uncinado e alguns estudos estabeleceram correlação direta entre diminuições de FA em regiões específicas de substância branca e défices cognitivos específicos, sendo que lesões do

fascículo uncinado associam-se a défices de memória; lesões da coroa radiada anterior associam-se a perturbações da concentração ^[74] e lesões no fascículo longitudinal inferior condicionam piores resultados em testes verbais (linguagem e semântica) e visuais (**Figura 2**). ^[75]

Análises dos valores de difusividade radial e axial sugerem que todas as formas de TCE (ligeiras a graves) podem resultar num grau de degenerescência axonal, sendo que dano irreversível na mielina apenas é evidente em formas graves de TCE. Sugere-se, assim, que mesmo mTBI podem promover alterações a nível da substância branca, mais a nível de dano axonal do que especificamente das bainhas de mielina, sendo que danos mais graves afetam ambos os domínios.

A aplicação da DTI à prática desportiva também tem dado os primeiros passos, sendo que estudos mostraram maiores alterações nas medidas da difusão em atletas de futebol americano, ^[75] futebol europeu ^[76] e hóquei no gelo ^[77] que foram sujeitos a impactos repetidos, comparativamente a desportos não envolvendo contacto. Estas alterações mantiveram-se durante mais de 6 meses (bem depois da eventual resolução sintomatológica). Não é claro ainda qual o papel dessas modificações, se lesivo, ou adaptativo, visto registarem-se aumentos da integridade da substância branca (aumento da FA) e diminuições dessa mesma integridade (redução da FA). ^[75]

Apesar destas evidências pareceram apontar para o reconhecimento da DTI como uma mais-valia no estudo da concussão cerebral, alguns problemas têm emergido. Um dos mais evidentes é a dualidade encontrada, por vezes, entre aumentos e diminuições de FA para situações aparentemente semelhantes, sugerindo que podem existir múltiplos parâmetros que podem afetar estes valores (tempo após lesão; idade do indivíduo; gravidade da lesão; heterogeneidade espacial a nível das diferentes regiões cerebrais; mecanismo adaptativo). Por outro lado, alguns estudos não demonstraram alterações na substância branca após concussões associadas ao desporto. ^[78] Não há ainda dados pediátricos, no que toca à

utilização da DTI, associada à concussão cerebral. Assim, não há conclusões claras e estatisticamente significativas sobre a utilidade última da FA a detetar lesões na substância branca ou se outras modalidades são superiores, embora os estudos recentes pareçam promissores, conferindo-lhe algum valor preditivo e capacidade de se relacionar com o prognóstico do doente.

Em suma, a DTI fornece um meio objetivo para tentar determinar a relação entre defeitos cognitivos e concussão cerebral, mesmo nos casos em que essas lesões ocorreram vários anos antes da avaliação, podendo servir como um biomarcador imagiológico microestrutural para disfunções cognitivas e variações dentro do normal da função cerebral.

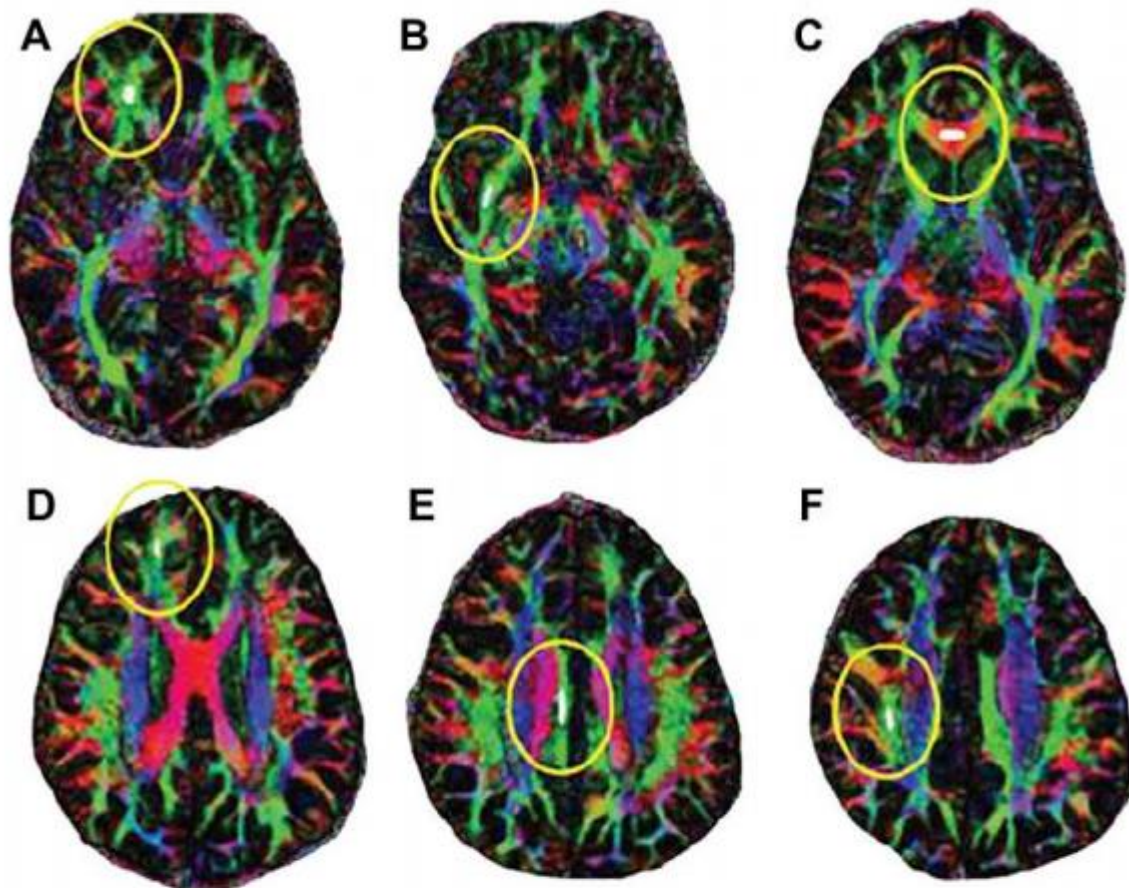


Figura 2 - Regiões de interesse passíveis de serem detetadas pela DTI. A elipse amarela indica a localização dessas mesmas regiões, no hemisfério direito. A) Fascículo uncinado; B) Fascículo Longitudinal Inferior; C) Joelho do Corpo Caloso; D) Coroa Radiada Anterior; E) Feixe Cingulado; F) Fascículo Longitudinal Superior. (Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, et al. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain*. 2008;131(12):3209-3221. doi:10.1093/brain/awn247.)

2. Ressonância Magnética Funcional - fMRI

Outra variante da RM é a fMRI que usa os princípios da RM e o facto de esta poder ser sensível à atividade cerebral. Assim, quando a atividade neuronal aumenta numa área particular, o sinal de ressonância magnética também aumenta.

Esta técnica é capaz de detetar ativação anormal de circuitos neuronais associados a défices cognitivos pós-concussão. Em repouso, revelou alterações em redes neuronais envolvidas na cognição não associada a atividades (“*non-task-related cognition*”). Em atividade, revelou alterações na memória episódica e de trabalho. [79]

Verificaram-se alterações nos padrões de ativação cerebral em indivíduos após concussão cerebral, correlacionando-se com a gravidade e recuperação de sintomas. Um estudo recente usou fMRI antes e após realização de tarefas cognitivas para estabelecer padrões de hiperatividade no cérebro após concussão, mesmo depois de 1 semana da lesão. Esta hiperatividade correlacionou-se com um recobro prolongado dos atletas. Estes padrões hiperativos anormais permanecem ativos durante meses, após normalização dos testes cognitivos. Teoriza-se que esta hiperatividade resulta de um mecanismo compensatório de redistribuição funcional de recursos cognitivos durante a recuperação. [80]

A gravidade da sintomatologia da depressão correlacionou-se com as respostas neuronais nas áreas cerebrais implicadas na depressão major. [81]

O uso de fMRI tem permitido novos conhecimentos relativamente à disrupção axonal, perturbações moleculares e a evolução temporal destas alterações, sendo adequada na localização de pequenas regiões cerebrais de atividade neuronal disfuncional após concussão cerebral (dada a sua resolução espacial na ordem de milímetros).

3. Eletroencefalograma - EEG

Os avanços nos estudos eletroencefalográficos têm permitido aos clínicos quantificar patologia residual, sendo que a sua aplicação em mTBI tem sido direcionada para indivíduos que apresentam sintomas pós-concussionais. Oferece, assim, capacidade de acompanhar modificações fisiológicas que ocorram nos diferentes estádios de recuperação da concussão cerebral.

A análise dos diferentes tipos de onda, obtidos no eletroencefalograma, tem revelado particularidades interessantes, relativamente ao estudo da concussão cerebral.

De sublinhar alguns resultados de estudos, acentuando a importância das ondas teta e delta, com aumentos marcados, após o exercício, em indivíduos que sofreram concussão cerebral prévia face ao grupo de controlo onde esses aumentos foram menos acentuados. ^[82]

Apesar de ser uma fonte adicional de informações, não há estudos que confirmem a existência de padrões que permitam diagnosticar definitivamente a concussão, sendo o EEG apenas mais uma ferramenta de monitorização e acompanhamento da evolução clínica do doente, auxiliando na decisão do “return-to-play” (no caso de atletas), mais do que um exame diagnóstico. ^[82]

4. Tomografia Axial Computorizada - TAC

A tomografia axial computadorizada é o teste de eleição na avaliação inicial das hemorragias intracranianas e edema cerebral, nas primeiras 48h após traumatismo, e na deteção de fraturas cranianas, dado a facilidade da sua realização face à RM e o seu custo-benefício. Contudo, o seu uso na concussão cerebral não revela utilidade prática e alguns estudos sugerem que não deverá ser usada como exame diagnóstico, por falta de sensibilidade e especificidade.^[69] Mais, o seu uso repetido em jovens, na tentativa de encontrar alterações estruturais compatíveis com traumatismos cranianos (ligeiros a graves), aumenta o risco de leucemia e tumores cerebrais, na década seguinte ao primeiro exame. De facto, estudos afirmam que a redução das doses de radiação aplicadas poderá prevenir cerca de 43% desses tumores em idade pediátrica.^[83]

Ainda assim, 15% dos doentes que sofreram mTBI com Glasgow 14-15 (concussão cerebral) têm uma lesão intracraniana aguda visível pela TAC (não contrastada), sendo que 1% necessita de intervenção cirúrgica.^[84]

Em suma, o seu uso na avaliação da concussão cerebral não é recomendado por norma, restringindo-se a sua aplicação a situações muito específicas ou de suspeita de traumatismo craniano mais grave (**Tabela 13**).

<i>Tabela 13: Quem deve realizar TAC, na suspeita de concussão cerebral* [84]</i>	
Sintoma	Quando?
A) Perda de consciência	➤ Sempre
B) Amnésia pós-traumática	➤ Se pelo menos um dos seguintes: 1) Cefaleia 2) Vômitos 3) > 60 Anos 4) Intoxicação alcoólica ou farmacológica 5) Défices de memória a curto-prazo 6) Evidência física de trauma acima da clavícula 7) Convulsões pós-traumáticas 8) Glasgow <15 9) Défice neurológico focal 10) Coagulopatia
* Nível de evidência A.	

C) Metodologia na abordagem do doente

O “*Gold-Standard*” da avaliação da concussão ainda permanece a avaliação clínica mas, dada a variedade de ferramentas disponíveis, torna-se difícil, ao clínico, perceber qual ou quais aquelas que deverá privilegiar. A escolha da bateria de testes a usar pode variar mas deverá sempre incluir: avaliação neurocognitiva; auto-descrição da sintomatologia pelo doente e avaliação do controlo postural. Nenhum exame deverá ser usado e interpretado isoladamente. O SAC revelou maior sensibilidade e especificidade na avaliação imediata após lesão. No follow-up ao longo de duas semanas, as maiores diferenças cognitivas foram verificadas usando **avaliações com “lápiz e papel”** por oposição aos **testes computadorizados**. A aplicação de algumas destas ferramentas no período oportuno de avaliação do indivíduo, para além de fornecer informações importantes sobre a gravidade da situação, também permite apontar para um determinado prognóstico e janela de resolução sintomatológica. Neste sentido, estudos demonstraram que sintomas pós-concussionais graves, scores no SAC baixos, reduções dos scores neuropsicológicos e défices no BESS e no SOT estão associados a defeitos cognitivos mais graves e prolongados. [69]

Aos profissionais de saúde deverá ser fornecido tempo suficiente para uma correta avaliação do estado clínico do atleta. Isto pode implicar alterações a nível do regulamento individual de cada desporto, de modo a proteger os jogadores sem afetar o curso normal do jogo e sem penalizar a equipa do atleta lesionado. Sejam atletas de alta competição ou atletas não profissionais, a gestão do doente deverá guiar-se pelos mesmos paradigmas. Os sinais e sintomas podem evoluir ao longo do tempo, daí que seja importante equacionar a repetição da avaliação.

A utilização de exames imagiológicos deverá ficar restrita às indicações previamente referidas.

VIII) Biomarcadores

Biomarcadores são definidos como parâmetros que podem ser objetivamente avaliados e medidos, servindo como um indicador fidedigno de um dado processo biológico normal, patogénico ou de uma resposta farmacológica. ^[85]

Os biomarcadores poderão fornecer um meio objetivo de detetar disfunção cerebral no seu início, reconhecer a janela de vulnerabilidade cerebral pós-concussão, auxiliar na decisão do “*return-to-play*” e ajudar na identificação de indivíduos em risco de problemas cognitivos a longo prazo (**Tabela 14**). ^[86]

1) N-acetil aspartato (NAA)

O NAA é uma molécula presente em quantidades bastante elevadas no cérebro (apenas ultrapassado pelo glutamato). Apresentando uma multiplicidade de efeitos (balanço de fluidos; necessário à síntese de mielina e lípidos; produção de energia na mitocôndria; marcador de lesão cerebral), esta molécula adquire particular relevância na obtenção de informações relativas à integridade neuronal.

A sua utilidade em exames imagiológicos também se revela interessante. No caso da ressonância magnética, verificou-se que níveis diminuídos de NAA em determinadas regiões cerebrais correlacionam-se com perda neuronal/axonal ou comprometimento do metabolismo neuronal. A relação entre NAA e os valores de creatina (*Cr*) detetados a nível cerebral tem sido utilizada como biomarcador de lesão celular. Deste modo, o período de tempo em que o rácio *NAA/Cr* está diminuído denomina-se “janela temporal de vulnerabilidade cerebral”.

É necessário tempo para que o cérebro sintetize mais NAA, de forma a restabelecer os valores prévios à concussão. Este processo demora cerca de 15 dias após a lesão e pode aumentar até 45 dias, no caso de novo traumatismo, prévio a completa resolução do anterior. ^[31]

Durante a crise metabólica, o cérebro não é capaz de manter os níveis de *NAA* elevados (dada a necessidade de maiores quantidade de ATP). Foram encontradas evidências de que o aumento da gravidade da concussão se reflete no rácio de *NAA/Cr* inferior no córtex motor primário. ^[33] Estes estudos fortalecem a ideia de que a resolução sintomatológica não coincide com a reversão completa das alterações metabólicas que se seguem após a concussão.

2) Proteína Tau

Proteína associada aos microtúbulos encontrada principalmente em neurónios, sendo uma das suas principais funções modular a estabilidade dos microtúbulos. Tau tem vindo a ser proposta como marcador, contudo, não é específica de eventos traumáticos. Em indivíduos sem história de traumatismo ou patologia do sistema nervoso, os seus valores na corrente sanguínea rondam os 10pg/mL e, no LCR, os 215pg/mL. Eleva-se, na corrente sanguínea, nas primeiras 6h após concussão e correlaciona-se também com o número e gravidade dos impactos. ^[87] Valores de Tau, 1h após concussão, podem prever o número de dias que os sintomas de concussão demorarão a resolver e os dias para que os jogadores voltem à competição normalmente (e.g. concentração de Tau na ordem dos 25pg/mL 1h após concussão apontam para 15 dias de recuperação até resolução sintomatológica, ao passo que concentrações de 100pg/mL apontam para mais de 60 dias de recuperação). ^[88] Não apresenta, contudo, utilidade para prever a necessidade de TAC nos doentes com concussão.

3) Proteína β ligante do Ca^{2+} S-100 (S-100 β)

Proteína específica das células da glia expressa principalmente nos astrócitos, estando associada ao desenvolvimento do sistema nervoso central, atuando como fator neurotrófico. No organismo adulto, apresenta-se aumentada quando há lesão do sistema nervoso.

É promissora porque é um bom indicador da lesão da barreira hematoencefálica (BHE), quando detetada no plasma. Um estudo em jogadores de hóquei suecos verificou um aumento imediato da proteína S-100 β , após concussão cerebral. [88]

Aumenta na primeira hora e diminui nas 12h seguintes. Os valores ao fim de 1h podem ser um bom indicador do tempo para resolução da sintomatologia, encontrando-se relação com os scores da escala de coma de Glasgow.

Descobertas imagiológicas paralelas consistentes parecem indicar que pode ser usada para predizer a necessidade de TAC. Estando usualmente disponível na EU, é já usada em determinados países (“*2013 Scandinavian guidelines for head injury management*”) como integrante importante de guidelines para a decisão de realizar TAC, no doente com lesão craniana.

4) Enolase Específica de Neurónios (NSE)

Enzima glicolítica específica do citoplasma de neurónios. É um bom indicador de morte celular, embora o seu significado na concussão cerebral seja ainda incerto. Não tem revelado especificidade no seu aumento face a concussões, uma vez que está aumentada, mesmo em atletas que não sofreram estas lesões. Sem correlação com gravidade de concussão ou tempo de recuperação. [88] Os seus valores variam consoante o tempo da colheita (se foi após trauma inicial ou traumatismo secundário que envolveu destruição cerebral ativa). Degrada-se facilmente e rapidamente, no sangue e no LCR. [89]

5) Proteína Acídica Fibrilhar Glial (GFAP)

Representa a maior parte do esqueleto astrogliar. Se detetada no sangue, GFAP sugere lesão astrocitária e possível disrupção da BHE. É assim muito específico de patologia do SNC. O seu aumento até 3h após lesão sugere necessidade de TAC. Baixos níveis correlacionam-se com RM normal. Parece ser mais sensível do que S-100 β para predizer a necessidade de RM e também revelou ter valor prognóstico. Contudo, os seus níveis podem ser indetetáveis e é desconhecida a sua relevância pediátrica. ^[89]

6) Hidrolase do terminal-C da Ubiquitina (UCH-L1)

Proteína citoplasmática encontrada especificamente em neurónios, sendo um indicador de lesão neuronal e disrupção da BHE quando identificado no plasma. Associada principalmente a lesões de maior gravidade. Pode ser um bom indicador de necessidade de CT. Tem relação aparente com a escala de coma de Glasgow e com a necessidade de cirurgia. ^[85,90]

7) Alelo ApoE-4

Associado ao desenvolvimento de sintomatologia de encefalopatia traumática crónica. No caso dos praticantes de boxe que sofreram traumatismos cranianos crónicos, há correlação entre o número de combates realizados, os défices neurológicos registados e a presença do alelo ApoE-4. Mais ainda, todos os atletas com perturbações graves tinham, pelo menos, um alelo ApoE-4. ^[90]

Tabela 14: Biomarcadores em estudo, no contexto de concussão cerebral

<p align="center"><i>Mais relevantes</i></p>	➤ N-acetil aspartato	➤ Proteína Ácida Fibrilhar Glial
	➤ Proteína Tau	➤ Hidrolase do Terminal-C da Ubiquitina
	➤ Proteína β ligante do cálcio S-100	➤ Alelo ApoE-4
	➤ Enolase Específica de Neurónios	
<p align="center"><i>Outros</i></p>	➤ Produtos da degradação proteica (BDPs)	➤ Polimorfismos genéticos
	➤ Fator de crescimento semelhante a insulina (IGF1)	➤ Fator de crescimento dos fibroblastos
	➤ Proteína básica de mielina	➤ Superóxido dismutase Cu-Zn
	➤ Proteína-2 ligante do IGF	➤ Superóxido dismutase-1
	➤ Micro-RNA (miRNA)	➤ Fator de crescimento neuronal (NGF)

IX) Tratamento

Na abordagem do doente que sofreu uma concussão cerebral, o corolário do tratamento é o **repouso**. Exigências cognitivas ou físicas podem levar à exacerbação da sintomatologia (como previamente explicado pelo aumento da atividade metabólica cerebral), pelo que é fundamental o repouso em ambos os campos (**Tabela 15**). [69]

<i>Tabela 15: Características do repouso como tratamento da concussão cerebral</i> [35]	
➤ Evitar:	<ul style="list-style-type: none">• Atividades escolares• Trabalhos de casa• Atividades de leitura• Estímulos visuais (computadores, telemóveis, televisão reduzidos ao máximo)• Viagens• Exercício físico ou atividade que condicione transpiração
➤ Aumentar:	<ul style="list-style-type: none">• Número de horas de sono (em comparação com os valores usuais para o indivíduo)

É importante registar o nível de atividade inicial do doente após a concussão, uma vez que este poderá ser um indicador do grau de gravidade da lesão, sendo que lesões mais sérias condicionam maior redução da atividade de forma espontânea. Paradoxalmente, indivíduos com lesões inicialmente menos graves, que mantêm o grau de atividade que tinham previamente ao traumatismo, tendem a agravar as suas funções neurocognitivas e sintomatologia relativamente a outros com lesões mais sérias mas que diminuíram a sua atividade. [90]

A quase totalidade de estudos conhecidos, referentes ao papel do repouso no tratamento, apontam no sentido benéfico desta atitude, contudo, mais estudos são necessários uma vez que é preciso compreender qual o papel da prescrição de tipos de repouso específicos e a intensidade de atividade permitida que possa ser benéfica. Com efeito, alguns estudos apontam para tempos de recuperação maiores em indivíduos em repouso cognitivo e físico absoluto, face a outros em repouso permitindo algum grau de exigência cognitiva. [91]

Evidências recentes sugerem um papel importante na prescrição de regimes de exercício

físico ^[92] e/ou reabilitação cervicovestibular ^[93] no tratamento de doentes com síndrome pós-concussional.

Neste sentido, quando os sintomas se estendem para lá da 1-2semanas, o papel do repouso não é claro. Não se sabe exatamente quanto tempo mas sabe-se que este é o principal aspeto a considerar. O descanso é recomendado também por falta de estudos noutros campos terapêuticos que possam reduzir o risco de sintomas prolongados ou melhorar o recobro.

Uma dificuldade no tratamento agudo de concussões associadas ao desporto reside no facto de a grande maioria das mesmas ser autolimitada, sem défices observáveis duradouros. Assim, o objetivo da intervenção aguda deve passar por reduzir o risco de ocorrência de nova lesão e consequências mais danosas.

A recuperação, no caso da concussão cerebral associada ao ambiente desportivo, é cerca de três vezes mais rápida face a acidentes em veículos a motor, uma vez que, nestes, as forças de cisalhamento são mais intensas. ^[5]

A) Regresso à atividade desportiva (“Return-to-play”)

É consensual que nenhum atleta deverá voltar à prática desportiva no próprio dia da concussão cerebral. ^[2] Não havendo nenhum teste diagnóstico ideal ou marcador 100% sensível, não é possível excluir concussão quando ocorre uma lesão com alteração neurológica transitória, sendo que o atleta deverá sempre ser retirado do campo e avaliado com rigor.

O atleta deverá voltar à prática desportiva apenas após autorização médica especializada. Essa autorização dependerá do julgamento do clínico relativamente ao estado do atleta (ausência de sintomatologia neurológica na ausência de medicação, condições psicológicas e sociais benéficas e compreensão por parte do atleta do esquema a seguir para o seu retorno).

Por norma, o retorno à atividade é feito de forma gradual, seguindo uma sequência mais ou menos pragmática (estabelecida pelo último “*Consensus Statement on concussion in Sport*”).

^[2] (**Tabela 16**). Apenas quando o atleta se encontra assintomático em repouso é que entrará no referido programa de recuperação gradual. Assim, deve iniciar-se um programa de reabilitação que comece com exercícios aeróbios ligeiros; seguem-se exercícios dirigidos ao desporto em causa; treino específico sem contacto físico; prática da modalidade sem restrições e, por último, retoma completa.

A cada 24h, o atleta progride para o estadio seguinte da recuperação, assumindo que se mantém assintomático. Se, durante qualquer uma das etapas, o atleta apresentar sintomatologia, deverá repousar 24h e retomar a recuperação a partir do último estadio que conseguiu completar sem desenvolver sintomas. Esta recuperação demora, habitualmente, cerca de uma semana a completar-se, sendo este o intervalo de tempo em que, normalmente, o atleta não deve ser autorizado a participar na sua atividade desportiva. No entanto, podem existir algumas exceções (presença de médicos ou outro pessoal capaz de avaliar correta e rapidamente estas situações), podendo os atletas retomar a atividade num espaço de tempo mais curto, assumindo sempre o princípio recuperação cognitiva e física completa. ^[95]

Efeito da idade: é necessária uma atitude mais conservadora ao abordar o “*return-to-play*” de indivíduos adolescentes ou pré-adolescentes, sendo muito mais restritivo quanto à autorização de retomar atividade. ^[18]

Restruturação cognitiva: forma de breve aconselhamento psicológico baseado em educação, reconforto e reatribuição de sintomas. Não há contudo estudos que demonstrem a sua aplicação em concussões associadas ao desporto mas vários estudos demonstraram uma diminuição da proporção de indivíduos que desenvolvem síndrome pós-concussional crónico. ^[18]

Avaliação neuropsicológica: Apesar da decisão final relativamente ao “*return-to-play*” ser médica, a avaliação neuropsicológica poderá ser uma mais-valia nessa mesma atitude, sendo tipicamente realizada quando o atleta está já assintomático (embora possa também fornecer informações nos estadios iniciais após lesão, no que à gestão do doente diz respeito como no

regresso à atividade escolar).^[94] Não sendo obrigatório, constitui um bom complemento à avaliação global do indivíduo que sofreu mTBI, podendo constituir uma boa oportunidade para uma discussão educativa com o atleta. A sua sensibilidade na identificação de concussão é de 71-88%, não havendo evidência clara que suporte o seu uso em grupos pediátricos.^[18]

<i>Tabela 16: Protocolo de regresso à prática desportiva</i>		
<i>Tipo de atividade</i>	<i>Exercícios funcionais em cada etapa da reabilitação</i>	<i>Objetivo de cada etapa da reabilitação</i>
1) Ausência de atividade	<ul style="list-style-type: none"> • Repouso cognitivo e físico • Limitado à sintomatologia 	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperação
2) Exercício aeróbio ligeiro	<ul style="list-style-type: none"> • Caminhar • Nadar • Ciclismo estático • Manter frequência cardíaca <70% do máximo previsto • Ausência de exercícios de resistência 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar frequência cardíaca
3) Exercício desportivo específico	<ul style="list-style-type: none"> • Corrida (futebol/rugby) • Patinagem (hóquei) • Evitar exercícios com impacto direto a nível craniano 	<ul style="list-style-type: none"> • Adicionar movimentos específicos
4) Treino, sem exercícios de contacto	<ul style="list-style-type: none"> • Progressão para exercícios mais complexos (e.g. passes no futebol e hóquei) • Início gradual de treino de resistência 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar a carga a nível cognitivo, de coordenação e dos exercícios específicos
5) Treino completo, incluindo exercícios de contacto	<ul style="list-style-type: none"> • Após autorização médica, participar no treino normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Restabelecer confiança e avaliar a técnica, por parte do <i>staff</i> responsável pelos treinos
6) Regresso à competição	<ul style="list-style-type: none"> • Prática desportiva normal 	

B) Regresso à atividade escolar/trabalho

Relativamente a este domínio, o regresso à atividade pode ser difícil. Não havendo critérios específicos, o retorno deverá ocorrer apenas quando estiverem garantidos mecanismos de proteção capazes de assegurar uma transição faseada e equilibrada.

O regresso a atividade física/desportiva só deverá ocorrer depois de assegurado o regresso à atividade escolar/trabalho (**Tabela 17**). ^[2]

<i><u>Tabela 17: Recomendações no regresso à atividade escolar, após resolução da concussão cerebral</u></i> ^[2]
<ul style="list-style-type: none">➤ Permitir períodos de descanso durante o dia➤ Escusa de atividades físicas ou cognitivas exigentes (e.g. avaliações)➤ Aumento do tempo para a realização de certas tarefas➤ Cuidados adicionais com a luminosidade, no ambiente de trabalho➤ Cuidados adicionais com ruído, no ambiente de trabalho

C) Tratamento farmacológico e outras propostas terapêuticas

O tratamento farmacológico pode ter aplicabilidade no controlo de sintomas prolongados ou específicos (e.g. perturbações do sono, ansiedade) ou na modificação da fisiopatologia subjacente com objetivo de encurtar a duração dos sintomas. O retorno à atividade não deverá ocorrer se o atleta estiver sob efeito de medicação que possa modificar os sintomas. [2] Assim, destacam-se alguns grupos farmacológicos que poderão revelar alguma utilidade na abordagem à concussão cerebral, sendo contudo, atualmente, apenas experimentais: corticosteróides; antagonistas de radicais livres e antioxidantes; inibidores do metabolismo do ácido araquidónico; modificadores da função das monoaminas; antagonistas dos recetores do glutamato; antagonistas do Ca^{2+} ; antagonistas dos recetores opióides; análogos TRH; fatores neurotróficos; hipotermia; terapia hiperbárica; suplementos nutricionais (**Tabela 18**).

<i>Tabela 18: Propostas farmacológicas em estudo como auxiliares terapêuticos, no tratamento da concussão cerebral</i> [96,97]	
Corticosteróides	<ul style="list-style-type: none">• Testados, há vários anos, a nível experimental no traumatismo craniano.• Propriedades estabilizadoras das membranas lisossómicas.• Capacidade de redução de edema.• Aplicação no tratamento de traumatismos cranianos contraditório, demonstrando efeitos positivos e negativos.• Não são usados nos TCE, sendo apenas admissível o seu uso a nível experimental.
Antagonistas de radicais livres e antioxidantes	<ul style="list-style-type: none">• Administração pré-lesão de vitamina C ou vitamina E revelou um papel protetor em vários modelos de trauma do sistema nervoso central.• Não se conhece exatamente o seu mecanismo de ação.• Estudos sugerem associação com aumento da incidência de patologias oncológicas.
Inibidores do metabolismo do ácido araquidónico	<ul style="list-style-type: none">• Produtos do metabolismo do ácido araquidónico (tromboxanos, leucotrienos) têm potencial de exacerbar a lesão do SNC.• Inibidores da ciclooxigenase revelaram benefícios terapêuticos, em modelos animais.• Ainda sem dados no que toca à concussão cerebral.
Modificadores da função das monoaminas	<ul style="list-style-type: none">• Estudo randomizado foi recentemente suspenso devido aos efeitos secundários neurológicos presentes, sugerindo que estes agentes podem não ser uma opção terapêutica válida.

Antagonistas dos recetores do glutamato	<ul style="list-style-type: none"> • Glutamato é um dos neurotransmissores fundamentais no desenvolvimento da cascata neurometabólica da concussão. • Sugere-se que a modulação da sua atividade possa contribuir para a modificação desse processo fisiopatológico. • Estudos com antagonistas NMDA, antagonistas AMPA e magnésio sugerem o seu efeito protetor.
Antagonistas do cálcio	<ul style="list-style-type: none"> • Cálcio apresenta um papel crucial nos mecanismos fisiopatológicos inerentes à concussão cerebral. • Vários estudos randomizados não demonstraram benefício protetor, excetuando-se aqueles com o uso de um novo antagonista, S-emopamil.
Antagonistas dos recetores opióides	<ul style="list-style-type: none"> • Opióides endógenos encontram-se aumentados, após concussão cerebral. • Estudos sugerem que os recetores opióides kappa e as suas isoformas podem ter papel significativo na modificação destas lesões, sugerindo benefício do uso de naloxona. • Dosagem necessária é bastante elevada.
Análogos TRH	<ul style="list-style-type: none"> • Usados inicialmente no tratamento de lesões medulares, devido ao seu papel antagonista de muitas das ações dos opióides endógenos. • Estudos sugerem efeitos na modulação da libertação de aminoácidos excitatórios, tendo efeitos protetores no SNC (mesmo quando tratamento se inicia após 24h do trauma).
Fatores neurotróficos	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidade de recuperação de neurónios lesados, após traumatismo, depende, em parte, da expressão de genes associados a fatores de crescimento. • NGF (“<i>nerve growth factor</i>”) revelou, experimentalmente, algum papel neuroprotetor na fase aguda do traumatismo craniano (provavelmente associado à sua capacidade de reduzir a apoptose celular). • IGF-1 (“<i>insulin growth factor – 1</i>”) em avaliação num ensaio clínico (fase II). • BCL-2 (“<i>B-cell lymphoma</i>”) proto-oncogene com funções semelhantes ao BDNF na regeneração axonal, ainda sem dados relevantes.
Hipotermia	<ul style="list-style-type: none"> • Grande parte da morbidade e mortalidade dos doentes que sofreram traumatismos cranianos de gravidade variável está associada a complicações inflamatórias. • Neste sentido, a hipotermia é sugerida como possível terapêutica pelos seus efeitos anti-inflamatórios. • Apesar de mitigar o aumento pós-traumático de IL-1, também diminui a produção de NGF, pelo que pode perturbar os mecanismos intrínsecos cerebrais de reparação. • Nos traumatismos cranianos ligeiros, o seu papel não está bem definido. • Ensaio clínico randomizado e controlado estão em desenvolvimento (fase III).
Terapia hiperbárica	<ul style="list-style-type: none"> • Fornecimento de altas concentrações de oxigénio a elevadas pressões foi proposto como meio para aumentar a oxigenação cerebral, auxiliando a recuperação. • Os mecanismos responsáveis estarão associados à vasoconstrição cerebral; melhoria dos metabolismos oxidativo e glicolítico e redução de edema cerebral. • Efeito prejudicial: aumento da produção de espécies reativas de oxigénio, catalisando fenómenos de peroxidação lipídica. • Ensaio clínico randomizado demonstraram aumento da mortalidade com esta terapia e nenhuma melhoria funcional em termos de prognóstico.
Suplementos nutricionais	<ul style="list-style-type: none"> • Não há resultados de estudos referentes à utilização de suplementos nutricionais no tratamento de concussões cerebrais. • Contudo, investigações estão em curso relativamente ao uso de algumas substâncias onde se incluem: ácidos gordos ómega-3; melatonina; creatina; (...).

Outras propostas terapêuticas:

- a) **Modificações dietéticas:** existe alguma evidência de que reajustes alimentares, durante o período inicial do tratamento da concussão cerebral, possam ser benéficos. Neste sentido, estudos verificaram que uma dieta cetogénica melhora o volume de concussão e a evolução comportamental, sendo as primeiras 24h após um traumatismo ligeiro a moderado o melhor momento para aplicar esta alimentação. Outras investigações parecem suportar a ideia de que suplementação dietética com ácidos gordos específicos pode mitigar o dano axonal, após concussão cerebral, no sentido de contrariar a destruição do citoesqueleto axonal. ^[98]
- b) **Técnicas de Massagem:** após o traumatismo associado à concussão cerebral, pode haver perda do alinhamento ideal da articulação atlanto-occipital, com risco de agravamento da sintomatologia. A aplicação de técnicas específicas de massagem parece contribuir para um realinhamento da articulação, com diminuição da sintomatologia da dor, da hipertonicidade muscular, das cefaleias, melhoria do equilíbrio, postura, atividade física global e melhoria da capacidade de concentração. Sendo uma intervenção facilmente reproduzível e aparentemente eficaz, mais estudos são exigidos de modo a determinar a relevância concreta desta técnica e se é, ou não, uma verdadeira abordagem terapêutica estatisticamente significativa. ^[99]

X) Sequelas Crônicas

A ideia de que concussões cerebrais repetidas possam estar associadas a efeitos nefastos cumulativos, sobre as funções cognitivas, tem ganho cada vez mais expressão na comunidade científica. Recentemente, este campo de estudo tem sido alargado, revelando-se a presença de patologia macro e microscópica atribuível à exposição crônica a traumatismos concussivos e até mesmo sub-concussivos. ^[18] Ainda assim, muitas questões se mantêm por esclarecer, nomeadamente sobre qual a dose crônica necessária para desencadear a fisiopatologia (o número e intensidade de traumatismos cranianos necessários para se verificarem alterações crônicas) ou a distinção entre concussões repetidas e outras doenças neurodegenerativas em paralelo, sem que exista uma teoria unificadora que apresente um mecanismo biológico capaz de explicar a conversão do traumatismo agudo na doença crônica progressiva. Há uma quase total ausência de estudos longitudinais que permitam seguir rigorosamente a progressão do quadro.

A acumulação de metabolitos tóxicos nas células do sistema nervoso após concussão cerebral é uma consequência da crise energética que assola estas estruturas que, na ausência de ATP, vêm o seu sistema ubiquitina-proteossoma e vários sistemas enzimáticos perderem eficácia, resultando na acumulação de detritos com potencial patológico.

Em modelos animais transgênicos, com sobre-expressão de precursor da proteína amiloide, concussões cerebrais repetidas resultaram numa deposição significativa de peptídeo β -amilóide e de isoprostanos. Outros revelaram aumento de morte neuronal a nível do hipocampo, com deposição concomitante de β -amilóide e disfunção concomitante do proteossoma. ^[100] Um estudo recente revelou associação entre moléculas de proteossoma anormais e apoptose aumentada, após traumatismos cranianos. ^[101]

Mecanismos semelhantes estão implicados em variadas doenças neurodegenerativas (e.g. doença de Alzheimer; doença de Parkinson; esclerose lateral amiotrófica) pelo que a

especulação sobre eventuais ligações entre estas e os traumatismos cranianos não seja descabida e novos estudos pareçam suportar esta ideia.

De seguida, exploram-se algumas patologias sobre as quais tem recaído alguma investigação, permitindo estabelecer pontes entre as suas fisiopatologias e aquela da concussão cerebral. Os resultados e conclusões alcançadas poderão constituir um passo determinante na tentativa de unificar os mecanismos biológicos subjacentes que possam ser transversais a várias destas patologias neurodegenerativas.

A) Encefalopatia traumática crónica (CTE)

Doença neurodegenerativa associada a traumatismos cranianos recorrentes, incluindo concussões e subconcussões. Antigamente, era descrita como “demência pugilística” (“punch drunk”) por ter sido descrita num antigo atleta praticante de boxe, sendo que, atualmente, ambos se usam como sinónimos, preferindo-se o termo CTE por ser uma definição mais abrangente, não se restringindo a etiologias em particular, antes ressaltando a fisiopatologia de base.^[102]

A evidência clínica não permite afirmar sobre uma sequência sintomatológica bem definida, muito embora 1/3 dos casos seja de natureza progressiva (**Tabela 19**).^[102]

<i>Tabela 19: Sintomatologia da encefalopatia traumática crónica</i> ^[102]		
<i>Sintomas ligeiros</i>	<i>Sintomas graves</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Disartria ➤ Bradicínésia ➤ Perturbações do equilíbrio 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Disfunção executiva ➤ Perturbações da memória ➤ Apatia ➤ Demência ➤ Depressão 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Perturbação da atenção e concentração ➤ Mau controlo de impulsos ➤ Funções executivas frontais afetadas (julgamento, organização, racionalização e planeamento)

Têm vindo a ser descritas alterações histopatológicas nos estudos anatomopatológicos realizados em peças de autópsias de antigos atletas (hóquei, futebol, basebol, rugby), verificando-se que as alterações ocorrem após um longo período de exposição ao desporto em causa, normalmente depois do término da atividade desportiva (profissional ou amadora de alta intensidade), cerca de 10 a 20 anos após cessação da exposição a traumatismos repetidos. Devido a este atraso no início da sintomatologia, a identificação da disfunção neurológica crónica permanece o desafio à segurança mais difícil de enfrentar a nível desportivo. A real incidência e prevalência da disfunção neurológica crónica mantêm-se desconhecidas. ^[102]

Histologicamente, depósitos de proteína Tau são considerados como um marcador desta patologia, não sendo contudo específicos, dado estarem presentes em muitos estados inflamatórios cerebrais, nem todos associados a traumatismos. As áreas cerebrais mais afetadas parecem ser o córtex e o sistema límbico com tranças neurofibrilares de TDP-43 (“*transactive response DNA binding protein*”) e proteína tau fosforilada. ^[103] Também foi detetada atrofia cerebral (principalmente no córtex frontal e lobo temporal médio em estruturas como o tálamo, hipotálamo e corpos mamilares). ^[89]

Uma visão assente apenas numa causa-efeito entre traumatismos concussivos/sub-concussivos e CTE tem sido interpretada como demasiadamente simplista e outros elementos etiológicos concomitantes têm sido sugeridos. Assim, estudos recentes sugeriram a associação entre o polimorfismo ApoE4 e maior risco de pior prognóstico ou até mesmo morte para todas as concussões cerebrais. Esta maior vulnerabilidade parece estar associada aos vários efeitos dos diferentes alelos da ApoE, nos processos inflamatórios e de reparação. ^[104]

Apesar de todas estas informações, não há ainda evidência que demonstre uma relação causal inegável entre concussões cerebrais e desenvolvimento de CTE numa fase posterior e, para que este problema seja ultrapassado, são necessários estudos longitudinais prospetivos que procurem estabelecer associação entre os mecanismos biológicos da concussão e o desenvolvimento de patologia neurológica crónica.

B) Doença de Alzheimer

Estudos recentes sugerem, de forma consistente, que lesões cranianas funcionam como “*triggers*” para a deposição de proteína β -amilóide, predominantemente em indivíduos com ApoE4. Também foi sugerida a possibilidade de que esta deposição, em indivíduos que sobrevivem aos traumas, pode ser seguida do desenvolvimento do espectro total da doença anos depois. ^[103]

Muitas parecem ser as características semelhantes entre traumatismos crânio-encefálicos crônicos e a doença de Alzheimer (e.g. tranças neurofibrilares; placas amilóides difusas; deficiência em acetilcolina; imunorreatividade à acumulação de proteína tau anormal). Muitas destas características estavam presentes no lobo frontal, parietal, temporal, occipital, na ínsula e no córtex cingulado mas não foram encontradas no hipocampo ou córtex entorrinal (como acontece frequentemente na Doença de Alzheimer). ^[105]

Como na doença de Alzheimer, as tranças neurofibrilares da demência pugilística/CTE são ubiquitinadas, apresentam imunorreatividade para a proteína Tau, respondem ao mesmo antissoro e têm altos níveis de alumínio e ferro. Contrariamente à doença de Alzheimer, as tranças estão localizadas em camadas superficiais do neocórtex, em vez de se localizarem nas camadas mais profundas, ocorrendo sem a existência de placas neuríticas. ^[103]

Estudos comparativos entre o perfil molecular da proteína Tau na CTE e aquele da doença de Alzheimer revelaram que proteínas tau anormais, isoladas de doentes com CTE são indistinguíveis das 6 isoformas da proteína tau anormalmente fosforilada, em cérebros de doentes de Alzheimer. Esta informação sugere que lesões cerebrais recorrentes podem causar CTE por ativação de mecanismos patológicos semelhantes aos que estão na origem da neurodegenerescência, devido à acumulação de tau na doença de Alzheimer, sugerindo também que poderá haver relação entre traumatismos repetidos e maior suscetibilidade ao desenvolvimento precoce de doenças neurodegenerativas. ^[106]

Embora não haja ainda associação estatisticamente relevante entre concussões repetidas e doença de Alzheimer, há uma tendência para um despoletar precoce da mesma em atletas sujeitos a lesões crónicas, face à população geral. A acumulação de amiloide aumenta com o aumento da idade, estando esta proporcionalidade bem documentada. Contudo, parece haver uma aceleração deste processo no doente que sofre traumatismos cranianos, tendo um estudo verificado uma incidência 3x superior de défices de memória em antigos profissionais de futebol americano com antecedentes de concussão cerebral face a antigos atletas sem esses antecedentes. ^[107]

Um estudo recente foi pioneiro na procura de acumulação de amiloide em doentes que sofreram apenas uma concussão. Este mesmo estudo fez recurso da tomografia de emissão de positrões para a deteção de amiloide, utilizando ¹⁸F-Florbetapir, sugerindo que este exame é uma ferramenta viável no diagnóstico da demência relacionada com a deposição de amiloide, bem como na sua monitorização, mesmo vários anos após o evento concussivo. ^[108]

C) Depressão e Stress Pós-traumático

Têm sido descritos casos de depressão associada a concussões cerebrais repetidas. De facto, estudos demonstraram uma incidência de 11,1% de depressão clínica em antigos atletas de futebol americano. Atletas com antecedentes pessoais de concussões revelaram uma incidência 3x superior de depressão (para 3 ou mais concussões durante a carreira) ou 1.5x superior (para 1 ou 2 concussões durante a carreira), face à população geral. ^[109] Mais ainda, um estudo canadiano que acompanhou 30 atletas com história de concussão, com pelo menos 30 anos desde o primeiro evento, testou as suas funções cognitivas e motoras, sendo que, relativamente ao grupo de controlo (atletas sem antecedentes de concussão cerebral), os atletas com antecedentes de concussão cerebral tinham: performance inferior em testes neuropsicológicos de memória episódica e resposta inibitória; períodos de silêncio cortical alargados e bradicinesia.

A gravidade da sintomatologia da depressão correlacionou-se com as respostas neuronais nas áreas cerebrais implicadas na depressão major. [81]

Um estudo recente demonstrou que a incidência de stress pós-traumático em doentes hospitalizados que apresentavam concomitantemente concussão cerebral, 6 meses após lesão, é de 26%, ao passo que nos doentes hospitalizados sem concussão cerebral, a incidência de stress pós-traumático é de 15%. [116]

D) Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

Estudos sugerem que a incidência de esclerose lateral amiotrófica é maior em indivíduos com lesões cranianas repetidas. [110] Em 3 casos de atletas que desenvolveram ELA, foram identificadas inclusões TDP-43⁺ na medula espinhal associadas à presença de tranças neurofibrilares de tau, lesão de neurónios motores e degenerescência corticoespinhal. Em certos casos, esta proteinopatia estende-se para envolver a medula e está associada a doença do neurónio motor. A associação da prática desportiva com a ELA foi inicialmente proposta em futebolistas Italianos [111], sendo mais recentemente demonstrado um risco mais elevado de ELA em indivíduos com traumatismos cranianos repetidos (risco 11x superior para indivíduos que tenham sofrido traumatismos cranianos repetidos nos últimos 10 anos). [112] Estes estudos, contudo, não se centraram exclusivamente na concussão cerebral, pelo que a real incidência atribuível a esta lesão permanece desconhecida.

E) Parkinson

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa progressiva sem cura, atualmente. Embora a sua etiologia continue, em parte desconhecida, reconhecem-se os papéis relevantes da genética, envelhecimento e exposição ambiental na sua gênese. Alguns mecanismos subjacentes à sua fisiopatologia são a excitotoxicidade, neuroinflamação, stresse oxidativo e défices na degradação proteica, com disfunção mitocondrial como centro do problema. Estes mesmos elementos foram já também implicados nos mecanismos fisiopatológicos da concussão cerebral e, como tal, será pertinente averiguar sobre uma relação entre ambas. Assim, cada vez mais dados têm sido publicados, fortalecendo a ideia de que o traumatismo craniano é um fator de risco para o desenvolvimento da doença de Parkinson.

Antecedentes pessoais de traumatismo craniano (desde ligeiro a grave) associado a perda de consciência têm uma associação estatisticamente significativa com risco mais elevado de desenvolvimento de doença de Parkinson. Uma meta-análise recente afirma mesmo que um traumatismo craniano, capaz de originar uma concussão, deve ser considerado como um fator de risco ambiental para o desenvolvimento da doença. ^[113]

Outros estudos revelaram a presença de placas neuríticas, placas de substância amiloide e diminuição da pigmentação da substância nigra em autópsias cerebrais de antigos profissionais de boxe e futebol, elementos concordantes com doença de Parkinson. ^[114]

Globalmente: Em doentes com história de traumatismos cranianos repetidos, a mortalidade por doenças neurodegenerativas é superior à da população geral. Por exemplo, em antigos jogadores de futebol americano, esta mortalidade revelou-se 3x maior do que a da população geral (EUA) sendo que, no caso da Doença de Alzheimer e Distrofia Lateral Amiotrófica essa mortalidade revelou-se 4x superior. A mortalidade por doença de Parkinson, não apresentou um risco estatisticamente significativo, para os mesmos ex-atletas. ^[115]

XI) Discussão/Conclusão

A relevância mediática do impacto neurofisiológico de traumatismos cranianos tem-se alargado aos diferentes meios de comunicação, organizações cívicas, desportivas e científicas, sendo cada vez mais difícil dissociar o mundo do desporto deste tipo de lesões. A globalização tem facilitado o emergir de interrogações sobre os impactos a longo prazo do trauma de menor gravidade, a concussão cerebral. Alguns ex-atletas que há duas ou mais décadas se apresentavam em pico de forma física e mental, expressam agora fenótipos patológicos cada vez mais relacionáveis com lesões desportivas. Esta relação temporal tem permitido que novos estudos galvanizem algumas das teorias emergentes nos últimos anos, relativamente à fisiopatologia e sequelas crónicas da concussão cerebral.

Todos estes elementos contribuíram para o grande desenvolvimento do campo científico em torno do traumatismo craniano *minor*, alimentando a curiosidade científica por esta área e permitindo levantar o véu do conhecimento sobre a biomecânica, a fisiopatologia, a recuperação e o tratamento da concussão cerebral.

A definição da concussão cerebral é hoje mais objetiva, estando bem determinados os elementos fundamentais que a permitem caracterizar e tendo-se corrigido algumas teorias, antes quase dogmáticas, como a existência de perda de consciência ou amnésia. Tem-se progressivamente abandonado uma classificação da gravidade da concussão, em prol de um maior investimento na deteção da mesma e na prevenção de novos eventos, próximos temporalmente. É, hoje, sumariamente descrita como uma patologia consequente a um traumatismo de etiologia biomecânica, discreto na intensidade, finito no tempo, capaz de promover stresse intracraniano e que inicia uma sequência de eventos neurobiológicos adaptativos/patológicos, potencialmente autolimitados, que condicionam maior suscetibilidade do sistema nervoso a novas agressões, por um período de tempo relativamente curto.

Em termos epidemiológicos, a concussão cerebral tem ocupado um lugar de maior destaque no universo desportivo, registando-se um aumento da sua incidência nas últimas décadas, motivado por maior atenção e rigor no seu diagnóstico. Estima-se, contudo, que cerca de 50% destas lesões passem ainda subdiagnosticadas. Sendo epidemiologicamente mais relevantes em crianças e jovens adultos, o papel da educação é inegável, sendo fundamental aliar o cumprimento de regras desportivas e “*fair-play*” à execução técnica aperfeiçoada.

Relativamente à técnica adequada para um determinado movimento desportivo, a compreensão de toda a biomecânica envolvida na génese da concussão cerebral e estudos biomecânicos individualizados para cada atleta poderão ser mais-valias na identificação daqueles em maior risco, quer seja pela má execução técnica, pela combatividade que colocam em campo ou pela suscetibilidade individual global à concussão cerebral.

Neste sentido, a abordagem da concussão é transversal aos diferentes agentes desportivos, não se reduzindo apenas ao atleta e à equipa médica, antes responsabilizando igualmente treinadores, preparadores físicos, pais/cuidadores dos jovens atletas e entidades escolares, no papel de mitigar ao máximo o risco de traumas concussivos.

Estando indubitavelmente mais associada a desportos de contacto e de equipa (e.g. futebol americano, rugby, hóquei no gelo) não se restringe a estes, devendo ser interpretada com o mesmo rigor e preocupação em todos eles.

O conhecimento e identificação precisos da panóplia de sinais e sintomas associados à concussão são fundamentais na gestão da mesma. São sistemáticos os estudos que afirmam a necessidade de resolução sintomática completa, antes do regresso pleno à atividade desportiva e, neste sentido, torna-se imperioso o cumprimento deste requisito. As pressões que podem surgir quer pelo atleta, quer pela equipa do mesmo, não deverão sobrepor-se à opinião médica bem fundamentada que vise, em última instância, a defesa do desportista. O incumprimento das normas de gestão adequada da concussão cerebral favorece a ocorrência de complicações neurológicas (e.g. síndrome pós-concussional), tempos de recuperação mais longos e risco de

eventos dramáticos com morbidade e mortalidade relevantes (e.g. síndrome de segundo impacto). A sintomatologia mais preocupante é aquela que reflete uma maior instabilidade cervical ou uma lesão mais grave que possa ter passado despercebida, sendo as alterações de consciência, dores cervicais, perda de sensibilidade e do controlo motor das mais relevantes. Deverá haver especial cuidado a anotar e precisar as circunstâncias do trauma e igual rigor na realização do exame neurológico, uma vez que a clínica continua a ser o “*gold-standard*” diagnóstico da concussão cerebral, sendo fundamental para determinar como se deverá proceder e se há necessidade de remover o atleta da competição. Felizmente, várias ferramentas diagnósticas clínicas estão disponíveis, facilitando a atuação médica. Destaca-se a importância das “*checklists*” de sintomas, da avaliação neuropsicológica e da avaliação da postura e equilíbrio, como elementos fundamentais na exclusão de uma suspeita de concussão.

Equipas médicas a trabalhar com atletas de desportos de alto risco deverão realizar avaliações do estado de base dos atletas (e.g. equilíbrio, estado neuropsicológico), antes do início de cada temporada de forma a garantir um elemento comparativo com o estado do atleta após traumatismo suspeito de originar concussão cerebral.

Não obstante ao diagnóstico clínico, o uso de exames imagiológicos tem vindo a desenvolver-se, revelando potencial na monitorização do estado do atleta, bem como na deteção de sinais associados a processos neurodegenerativos precoces. Os tradicionais exames neuroimagiológicos não são capazes de identificar sinais agudos resultantes de concussão cerebral, contudo, variantes da ressonância magnética (e.g. DTI, fRMI) têm sugerido alterações típicas, mas não específicas, de concussão cerebral.

Têm sido feitas descobertas igualmente importantes no campo dos biomarcadores, capazes de identificar o rebate orgânico de traumatismos cranianos ligeiros. Estes parecem ser um bom auxiliar dos exames imagiológicos, sendo ainda um meio objetivo de reconhecer indivíduos em risco de agravamento de problemas cognitivas a longo prazo, reconhecer o estado de

vulnerabilidade pós-concussão do sistema nervoso do atleta, auxiliar na decisão do “*return-to-play*” e até identificar sinais sugestivos de concussão cerebral na sua fase inicial. Destacam-se a proteína Tau, S-100 β , NSE, GFAP, UCH-L1 e o alelo ApoE-4.

O estudo da variabilidade individual do atleta tem levado a que mutações genéticas sejam estudadas. Ainda assim, são raros os dados que permitam uma associação inegável destas ao maior risco de concussões cerebrais, sendo sugerido, contudo, que podem ser indicadoras de recuperações mais prolongadas e maior propensão à neurodegenerescência. Destacam-se mutações no gene CACNA1A e BMX, na proteína ApoE e recetores NMDA.

O tratamento “*gold-standard*” da concussão permanece o repouso físico e mental, permitindo ao organismo uma recuperação autónoma deste transtorno ligeiro e transitório. Ainda assim, algumas opiniões divergentes têm surgido. Parecem surgir evidências de que o repouso total prolongado possa ser contraproducente quando confrontado com uma recuperação mais dinâmica da performance física e mental. Atualmente, é recomendado um processo de recuperação por fases, permitindo uma recuperação gradual, com retorno progressivo à atividade física e especial atenção à recorrência de sintomas. Não há muitos dados referentes à necessidade de diferentes metodologias de tratamento de atletas que sofrem traumatismos repetidos ao longo da carreira, e, porventura, estes são um bom alvo de monitorização imagiológica com intuito de perceber se há sinais imagiológicos acompanhantes do processo de recuperação. Relativamente ao tratamento farmacológico, não há claro benefício do mesmo. Contudo, várias propostas têm surgido, não estando ainda bem fundamentadas em ensaios clínicos criteriosos (e.g. antagonistas dos recetores do glutamato; s-emopamil).

Com o desvendar dos mecanismos fisiopatológicos específicos envolvidos na concussão cerebral, esta reveste-se de maior força quando interpretada como patologia biopsicossocial importante. Para além das suas idiosincrasias, a concussão cerebral apresenta características muito semelhantes a outras patologias, sendo mais notória a implicação de vários mecanismos

de morte celular e neurodegenerescência já tanto estudados para doenças tão socialmente relevantes atualmente como Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica.

De todas as complicações a longo prazo, a encefalopatia traumática crônica tem merecido especial destaque, por já ser descrita há largos anos como consequência de traumatismos associados ao desporto. Antigamente conhecido como demência pugilística, tem sido alvo de grande interesse por parte da comunidade científica e da sociedade no geral. Contudo, a incerteza quanto à possibilidade de pequenos traumatismos cumulativos poderem originar esta patologia é fonte de insegurança, incentivando atitudes mais defensivas na abordagem de qualquer lesão craniana.

Apesar de toda a recente investigação que tem vindo a ser efetuada, são necessários estudos longitudinais que permitam analisar metodicamente e com critério a influência real da concussão cerebral, no despoletar precoce de doenças neurodegenerativas.

No que toca à realidade nacional, seria interessante apurar a real incidência deste tipo de traumatismos, sendo parca a bibliografia epidemiológica publicada sobre esta tema. Nos EUA, a concussão cerebral tem sido alvo de grande escrutínio, mais do que aquele a nível europeu. Deste modo, uma extrapolação direta dos dados obtidos naquele país pode não corresponder à realidade europeia, uma vez que os desportos mais praticados são diferentes.

Em suma, esta revisão bibliográfica pretendeu tocar os tópicos de maior relevo, no campo da concussão cerebral, analisando a bibliografia mais recentemente publicada e compará-la com o que anteriormente era postulado, na tentativa de clarificar o conhecimento de qualquer profissional de saúde ou outro indivíduo que sobre ela pretenda aprofundar conhecimentos.

Apêndices

Apêndice 1 - Tabela comparativa entre os sintomas descritos para o síndrome pós-concussional de acordo com CID-10; DSM-IV e DSM-5 (Rathbone ATL, Tharmaradinam S, Jiang S, Rathbone MP, Kumbhare DA. A review of the neuro- and systemic inflammatory responses in post concussion symptoms: Introduction of the “post-inflammatory brain syndrome” PIBS. *Brain Behav Immun.* 2015;46(March):1-16)

PCS symptom	PCS definition		
	ICD-10	DSM-IV	DSM-5
Headache	+	+	–
Dizziness	+	+	–
Fatigue	+	+	–
Irritability	+	+	–
Sleep problems	+	+	–
Concentration problems	+	+	–
Memory problems	+	+	–
Problems tolerating stress/emotion/alcohol	+	–	–
Affect changes, anxiety, or depression	–	+	–
Changes in personality	–	+	–
Apathy	–	+	–
Impaired cognitive function	–	–	+

Apêndice 2 (continuação) - SCAT3TM

INSTRUCTIONS

Words in italics throughout the SCAT3 are the instructions given to the athlete by the tester.

Symptom Scale

"You should score yourself on the following symptoms, based on how you feel now". To be completed by the athlete. In situations where the symptom scale is being completed after exercise, it should still be done in a resting state, at least 10 minutes post exercise.

Score 1 pt. for each correct response. Total score equals sum across all 3 trials. Do not inform the athlete that delayed recall will be tested.

SAC 4

Immediate Memory
"I am going to test your memory. I will read you a list of words and when I am done, repeat back as many words as you can remember, in any order."

Trials 2 & 3:

"I am going to repeat the same list again. Repeat back as many words as you can remember in any order, when I call the word below."

Complete all 3 trials regardless of score on trial 1 & 2. Read the words at a rate of one per second. Score 1 pt. for each correct response. Total score equals sum across all 3 trials. Do not inform the athlete that delayed recall will be tested.

Concentration

"I am going to read you a string of numbers and when I am done, you repeat them back to me backwards, in reverse order of how I read them to you. For example, if I say 7-4-9, you would say 9-4-7."

If correct, go to next string length. If incorrect, read said 2. One point possible for each string length. Stop after incorrect on both trials. The digits should be read at the rate of one per second.

Months in reverse order

"You will see the months of the year in reverse order. Start with the last month and go backward. So you if I say December, November ... Go ahead!"

1 pt. for entire sequence correct

Delayed Recall

The delayed recall should be performed after completion of the Balance and Coordination Examination.

"Do you remember that list of words I read a few times earlier? Tell me as many words from the list as you can remember in any order."

Score 1 pt. for each correct response

Balance Examination

Modified Balance Error Scoring System (BESS) testing*
The balance testing is based on a modified version of the Balance Error Scoring System (BESS). A stopwatch or watch with a second hand is required for this testing.

"I am now going to test your balance. Please take your shoes off, roll up your pant legs above ankle (if applicable), and remove any ankle weights (if applicable). This test will consist of three twenty-second tests with different stances."

(a) Double leg stance:

"The first stance is standing with your feet together with your hands on your hips and with your eyes closed. Now try to maintain your balance for 30 seconds. I will be timing you. I will be looking for the time you move out of this position. I will start timing when you are set and have closed your eyes."

(b) Single leg stance:

"If you were to kick a ball, which foot would you use? This will be the dominant foot! Now stand on your non-dominant foot. The dominant leg should be held in approximately 30 degrees of hip flexion and 45 degrees of knee flexion. Again, you should try to maintain stability for 30 seconds. I will be timing you. I will be looking for the time you move out of this position. If you stumble out of this position, open your eyes and return to the start position and continue balancing. I will start timing when you are set and have closed your eyes."

(c) Tandem stance:

"Now stand heel-to-heel with your non-dominant foot in back. Your weight should be evenly distributed on your feet. Now try to maintain your balance for 30 seconds. I will be timing you. I will be looking for the time you move out of this position. I will be counting the number of times you move out of this position. If you stumble out of this position, open your eyes and return to the start position and continue balancing. I will start timing when you are set and have closed your eyes."

ATHLETE INFORMATION

Any athlete suspected of having a concussion should be removed from play, and then seek medical evaluation.

Signs to watch for

Problems could arise over the first 24–48 hours. The athlete should not be left alone and must go to a hospital at once if they:

- Have a headache that gets worse
- Are very drowsy or can't be awakened
- Can't recognize people or places
- Have repeated vomiting
- Behave unusually or seem confused; are very irritable
- Have seizures (arms and legs jerk uncontrollably)
- Have weak or numb arms or legs
- Have unsteady on their feet; have slurred speech

Remember, it is better to be safe.

Consult your doctor after a suspected concussion.

Return to play

Athletes should not be returned to play the same day of injury. When returning athletes to play, they should be medically cleared and then follow a stepwise supervised program, with stages of progression.

For example:

Maintenance stage	Functional exercise at each stage	Duration of each stage
No activity	Physical and cognitive rest	Recovery
Light aerobic exercise	Walking, swimming, 70% maximum cycling heart rate. No resistance training	Increase heart rate
Sub-symptomatic exercise	Stunning drills in no hockey, training drills in hockey, swimming, 70% maximum cycling heart rate. No resistance training	As tolerated
Non-contact training drills	Progression to more complex training drills, eg passing drills in football and/or hockey, light start progressive resistance training	Exercise, coordination, and cognitive load
Full contact practice	Normal participation in normal training activities	Return to performance and normal functional skills to competing level
Returns to play	Normal game play	

There should be at least 24 hours for (longer) for each stage and if symptoms recur the athlete should rest until they resolve once again and then resume the program at the previous asymptomatic stage. Resistance training should only be added in the later stages.

If the athlete is symptomatic for more than 10 days, then consultation by a medical practitioner who is expert in the management of concussion, is recommended.

Medical clearance should be given before return to play.

CONCUSSION INJURY ADVICE

(To be given to the person monitoring the concussed athlete)

This patient has received an injury to the head. A careful medical examination has been carried out and no sign of any serious complications has been found. Recovery from concussion is a gradual process and it may take several days to return to normal. Your treating physician will provide guidance as to this timeframe.

If you notice any change in behaviour, vomiting, dizziness, worsening headache, double vision, excessive drowsiness, please contact your doctor or the nearest hospital emergency department immediately.

Other important points:

- Rest (physically and mentally), including training or playing sports until symptoms resolve and you are medically cleared
- No alcohol
- No prescription or non-prescription drugs without medical supervision.
- Specifically:
 - No sleeping tablets
 - Do not use aspirin, anti-inflammatory medication or sedating pain killers
 - Do not drive until medically cleared
 - Do not train or play sport until medically cleared

Clinic phone number

Contact details or stamp

Scoring Summary:

Test Domain	Date:	Score
Number of Symptoms of 22	Date:	
Symptom Severity Score of 132	Date:	
Orientation of 5	Date:	
Immediate Memory of 15	Date:	
Concentration of 5	Date:	
Delayed Recall of 5	Date:	
SAC Total		
BESS (total error)		
Tandem Gait (seconds)		
Coordination of 1		

Notes:

Patient's name _____

Date/Time of Injury _____

Date/Time of medical review _____

Treating physician _____

Apêndice 3 - Child-SCAT3™

(<http://bjsm.bmj.com/content/47/5/263.full.pdf>) – Disponível a 19/03/2016

COGNITIVE & PHYSICAL EVALUATION

5 Cognitive assessment

Standardized Assessment of Concussion – Child Version (SAC-C)*

Orientation (1 point for each correct answer)

What month is it? 0 1

What is the date today? 0 1

What is the day of the week? 0 1

What year is it? 0 1

Orientation score 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 **of 15**

Immediate memory

Read the list of words. When I say "stop", say the word that I say "stop" on.

elbow	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
apple	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
carpet	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
saddle	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
bubble	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
iron	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1

Total 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 **of 15**

Immediate memory score total 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 **of 15**

Concentration: Digits Backward

Read the list of numbers. When I say "stop", say the number that I say "stop" on.

6-2	0	1	5-2	0	1	4-1	0	1	4-9	0	1
4-9-3	0	1	6-2-9	0	1	5-2-6	0	1	4-1-5	0	1
3-8-1-4	0	1	3-2-7-9	0	1	1-7-6-5	0	1	4-9-6-8	0	1
6-2-9-7-1	0	1	1-5-2-8-6	0	1	3-8-5-2-7	0	1	6-1-8-4-3	0	1
7-1-8-4-6-2	0	1	5-3-9-1-4-8	0	1	8-3-1-9-6-4	0	1	7-2-4-8-5-6	0	1

Total of 5 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 **of 15**

Concentration: Days in Reverse Order (1 pt. for each sequence correct)

Sunday-Saturday-Friday-Thursday-Wednesday- 0 1

Tuesday-Monday 0 1

Concentration score 0 1 2 3 4 5 6 **of 6**

SYMPTOM EVALUATION

3 Child report

Name: _____

never rarely sometimes often

I have trouble paying attention 0 1 2 3

I get distracted easily 0 1 2 3

I have a hard time concentrating 0 1 2 3

I have problems remembering what people tell me 0 1 2 3

I have problems following directions 0 1 2 3

I get confused 0 1 2 3

I forget things 0 1 2 3

I have problems finishing things 0 1 2 3

I have trouble figuring things out 0 1 2 3

It's hard for me to learn new things 0 1 2 3

I feel dizzy 0 1 2 3

I feel like the room is spinning 0 1 2 3

I feel like I'm going to faint 0 1 2 3

Things are blurry when I look at them 0 1 2 3

I see double 0 1 2 3

I feel sick to my stomach 0 1 2 3

I get tired a lot 0 1 2 3

I get tired easily 0 1 2 3

Total number of symptoms (Maximum possible 30) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Symptom severity score (Maximum possible 20.3 = 60) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

self rated self rated and clinician measured

4 Parent report

The child _____

never rarely sometimes often

has trouble sustaining attention 0 1 2 3

is easily distracted 0 1 2 3

has difficulty concentrating 0 1 2 3

has problems remembering what he/she is told 0 1 2 3

has difficulty following directions 0 1 2 3

tends to daydream 0 1 2 3

gets confused 0 1 2 3

is forgetful 0 1 2 3

has difficulty completing tasks 0 1 2 3

has poor problem solving skills 0 1 2 3

has problems learning 0 1 2 3

has headaches 0 1 2 3

feels dizzy 0 1 2 3

has a feeling that the room is spinning 0 1 2 3

feels faint 0 1 2 3

has blurred vision 0 1 2 3

has double vision 0 1 2 3

experiences nausea 0 1 2 3

gets tired a lot 0 1 2 3

gets tired easily 0 1 2 3

Total number of symptoms (Maximum possible 30) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Symptom severity score (Maximum possible 20.3 = 60) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Do the symptoms get worse with mental activity? Y N

Do the symptoms get worse with mental activity? Y N

Overall rating for parent/teacher/coach/carer to answer. How different is the child acting compared to her/his usual self? Y N

Please check one response: no different very different unsure N/A

Name of person completing Parent-report: _____

Relationship to child of person completing Parent-report: _____

BACKGROUND

Name: _____ Date/Time of Injury: _____

Examiner: _____ Date of Assessment: _____

Sport/team/school: _____

Age: _____ Gender: M F

Current school year/grade: _____

Dominant hand: right left neither

Mechanism of injury ("what happened?"): _____

For Parent/carer to complete:

How many concussions has the child had in the past? _____

When was the most recent concussion? _____

How long was the recovery from the most recent concussion? _____

Has the child ever been hospitalized or had medical imaging done (CT or MRI) for a head injury? Y N

Has the child ever been diagnosed with headaches or migraines? Y N

Does the child have a learning disability, dyslexia, ADD/ADHD, seizure disorder? Y N

Has the child ever been diagnosed with depression, anxiety or other psychiatric disorder? Y N

Has anyone in the family ever been diagnosed with any of these problems? Y N

Is the child on any medications? If yes, please list: _____

SCAT3

1 Glasgow coma scale (GCS)

Best eye response (E)	1	2	3
No eye opening	1	2	3
Eye opening in response to pain	1	2	3
Eye opening to speech	1	2	3
Eye opening spontaneously	1	2	3
Best verbal response (V)	1	2	3
No verbal response	1	2	3
Incomprehensible sounds	1	2	3
Inappropriate words	1	2	3
Confused	1	2	3
Oriented	1	2	3
Best motor response (M)	1	2	3
No motor response	1	2	3
Extension to pain	1	2	3
Abnormal flexion to pain	1	2	3
Flexion/Withdrawal to pain	1	2	3
Localizes to pain	1	2	3
Obeys commands	1	2	3

Glasgow Coma score (E + V + M) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 **of 15**

GCS should be recorded for all athletes in case of subsequent deterioration.

What is childSCAT3?

The ChildSCAT3 is a standardized tool for assessing injured children for concussion and can be used in children aged 5 to 12 years. It is a modification of the SCAT3 and is published in 2005 and 2009, respectively. For older persons, ages 15 years and over, please use the SCAT3. The ChildSCAT3 is designed for use by medical professionals. If you are not qualified, please use the Sport Concussion Recognition Tool/Praxis baseline testing with the ChildSCAT3 can be helpful for temporary post-injury use only.

Specific instructions for use of the ChildSCAT3 are provided on page 3. If you are not familiar with the ChildSCAT3, please read through these instructions carefully. This tool may be freely copied in its current version for personal or institutional use, provided that the ChildSCAT3 logo and name are included in the footer of all copies. Any revision and modification to the ChildSCAT3 must be approved by the Concussion in Sport Group. NOTE: The diagnosis of a concussion is a clinical judgment, ideally made by a medical professional. The ChildSCAT3 should not be used solely to make, or exclude, the diagnosis of concussion in the absence of clinical judgment. An athlete may have a concussion even if their ChildSCAT3 is "normal".

2 Sideline Assessment – child-Maddocks Score*

Modified Maddocks questions (1 point for each correct answer)

Where are we at now? 0 1

Is it before or after lunch? 0 1

What did you have last lesson/class? 0 1

What is your teacher's name? 0 1

child-Maddocks score 0 1 2 3 4 **of 4**

Child-Maddocks score & for sideline diagnosis of concussion only and is not used for serial testing.

3 Potential signs of concussion?

If any of the following signs are observed after a direct or indirect blow to the head, the child should be assessed for concussion. If a concussion is suspected, the child should be removed from play and should not be permitted to return to sport the same day if a concussion is suspected.

Any loss of consciousness? Y N

"If so, how long?" _____

Balance or motor incoordination (swallows, slow lateral movements, etc)? Y N

Disorientation or confusion (ability to respond appropriately to questions)? Y N

Loss of memory: _____

"If so, how long?" _____

"Before or after the injury?" _____

Blank or vacant look: Y N

Visible facial injury in combination with any of the above: Y N

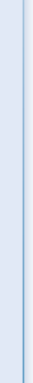
4 Indications for Emergency Management

NOTE: A hit to the head can sometimes be associated with a more severe brain injury. If the concussed child displays any of the following, then do not proceed with the ChildSCAT3, instead activate emergency procedures and urgent transportation to the nearest hospital:

- Glasgow Coma score less than 15
- Deorienting mental status
- Persistent vomiting
- Progressive, worsening symptoms or new neurologic signs
- Evidence of skull fracture
- Foot/truncal tenderness
- Head injury with loss of consciousness
- History of neurosurgery (eg Shunt)
- Multiple injuries

Child-SCAT3™

Sport Concussion Assessment Tool for children ages 5 to 12 years
For use by medical professionals only



Pocket CONCUSSION RECOGNITION TOOL™

To help identify concussion in children, youth and adults



RECOGNIZE & REMOVE

Concussion should be suspected **if one or more** of the following visible clues, signs, symptoms or errors in memory questions are present.

1. Visible clues of suspected concussion

Any one or more of the following visual clues can indicate a possible concussion:

Loss of consciousness or responsiveness

Lying motionless on ground/Slow to get up

Unsteady on feet / Balance problems or falling over/Incoordination

Grabbing/Clutching of head

Dazed, blank or vacant look

Confused/Not aware of plays or events

2. Signs and symptoms of suspected concussion

Presence of any one or more of the following signs & symptoms may suggest a concussion:

- Loss of consciousness
- Seizure or convulsion
- Balance problems
- Nausea or vomiting
- Drowsiness
- More emotional
- Irritability
- Sadness
- Fatigue or low energy
- Nervous or anxious
- "Don't feel right"
- Difficulty remembering
- Headache
- Dizziness
- Confusion
- Feeling slowed down
- "Pressure in head"
- Blurred vision
- Sensitivity to light
- Amnesia
- Feeling like "in a fog"
- Neck Pain
- Sensitivity to noise
- Difficulty concentrating

© 2013 Concussion in Sport Group

3. Memory function

Failure to answer any of these questions correctly may suggest a concussion.

"What venue are we at today?"

"Which half is it now?"

"Who scored last in this game?"

"What team did you play last week/game?"

"Did your team win the last game?"

Any athlete with a suspected concussion should be IMMEDIATELY REMOVED FROM PLAY, and should not be returned to activity until they are assessed medically. Athletes with a suspected concussion should not be left alone and should not drive a motor vehicle.

It is recommended that, in all cases of suspected concussion, the player is referred to a medical professional for diagnosis and guidance as well as return to play decisions, even if the symptoms resolve.

RED FLAGS

IF ANY of the following are reported then the player should be safely and immediately removed from the field. If no qualified medical professional is available, consider transporting by ambulance for urgent medical assessment:

- Athlete complains of neck pain
- Increasing confusion or irritability
- Repeated vomiting
- Seizure or convulsion
- Weakness or tingling/burning in arms or legs
- Deteriorating conscious state
- Severe or increasing headache
- Unusual behaviour change
- Double vision

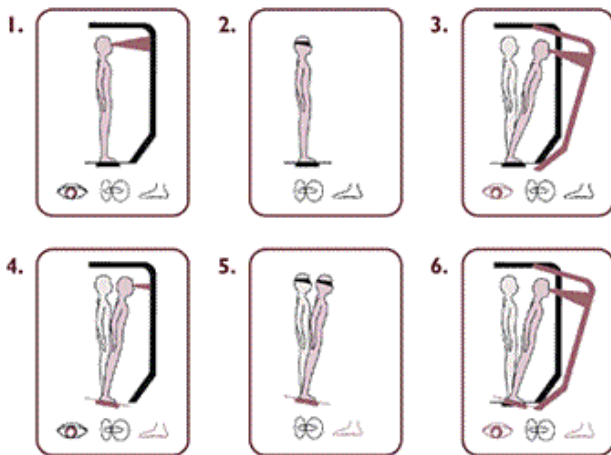
Remember:

- In all cases, the basic principles of first aid (danger, response, airway, breathing, circulation) should be followed.
- Do not attempt to move the player (other than required for airway support) unless trained to do so
- Do not remove helmet (if present) unless trained to do so.

from McCrory et. al, Consensus Statement on Concussion in Sport. Br J Sports Med 47 (5), 2013

© 2013 Concussion in Sport Group

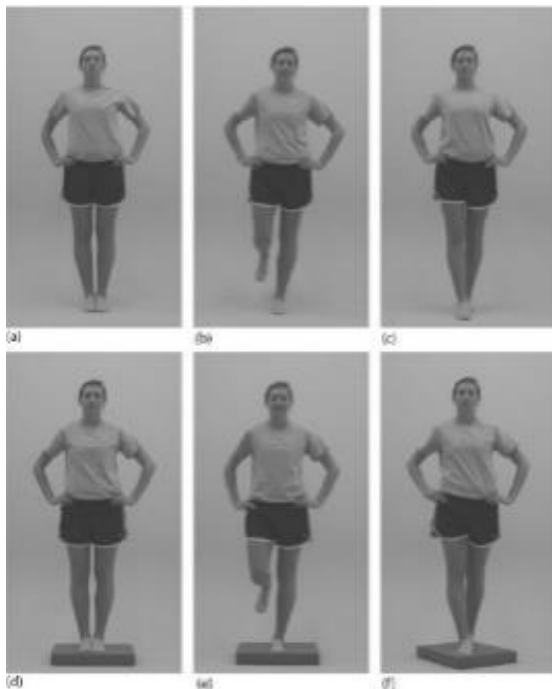
Apêndice 5 - SOT: “Sensory organization Test”



SOT. Avaliação objetiva das perturbações do equilíbrio após TCE. 1) Olhos abertos, superfície e vizinhança estáticas; 2) Olhos fechados, superfície estática; 3) Olhos abertos, superfície estática e balanceamento da vizinhança; 4) Olhos abertos, balanceamento da superfície e vizinhança estática; 5) Olhos fechados e balanceamento da superfície; 6) Olhos abertos, balanceamento da superfície e da vizinhança.

(Pickett TC, Radfar-Baublitz LS, McDonald SD, Walker WC, Cifu DX. Objectively assessing balance deficits after TBI: Role of computerized posturography. *J Rehabil Res Dev.* 2007;44(7):983-990. doi:10.1682/JRRD.2007.01.0001)

Apêndice 6 - Demonstração das posições estáticas compreendidas no BESS

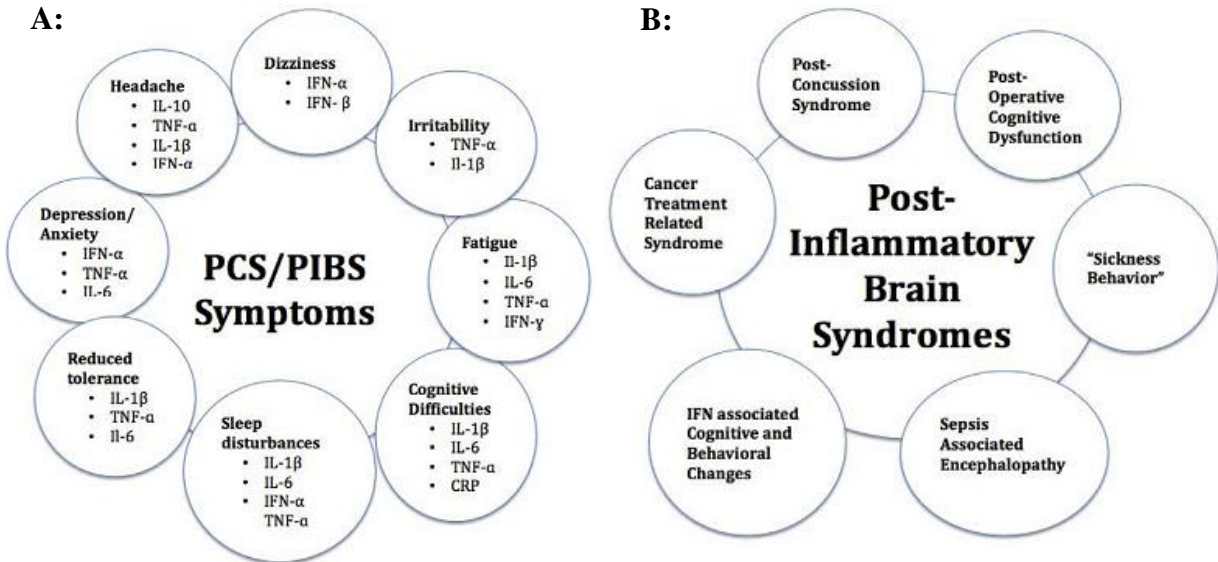


O teste inicia-se com a posição (a), demorando 20 segundos em cada uma das posições até se atingir a posição (f).

Clark M, Guskiewicz K. Sport Related Traumatic Brain Injury. In: CRC Press/Taylor and Francis Group BR, ed. *SportRelated Traumatic Brain Injury Translational Research in Traumatic Brain Injury*. NCBI Bookshelf; 2016:1-36.

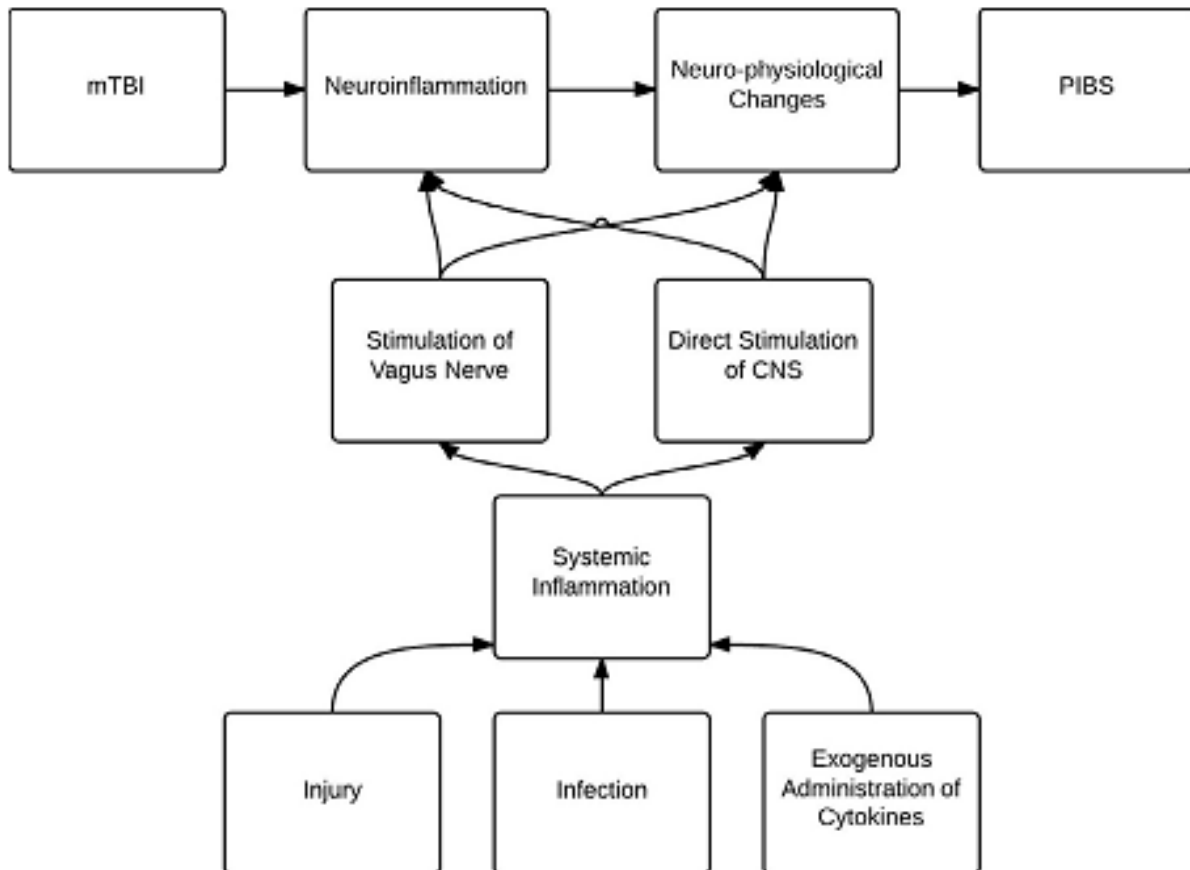
Apêndice 7 - A: A relação dos sintomas dos síndromes pós-concussionais/pós-inflamatórias com os marcadores periféricos imunitários. **B:** Lista proposta de síndromes pós-inflamatórias.

(Rathbone ATL, Tharmaradinam S, Jiang S, Rathbone MP, Kumbhare DA. A review of the neuro- and systemic inflammatory responses in post concussion symptoms: Introduction of the “post-inflammatory brain syndrome” PIBS. *Brain Behav Immun.*2015;46(March):1-16)



Apêndice 8 - Mecanismo proposto para o desenvolvimento de sintomas de PIBS.

(Rathbone ATL, Tharmaradinam S, Jiang S, Rathbone MP, Kumbhare DA. A review of the neuro- and systemic inflammatory responses in post concussion symptoms: Introduction of the “post-inflammatory brain syndrome” PIBS. *Brain Behav Immun.* 2015;46(March):1-16)



Agradecimentos

Agradeço ao **Professor Doutor Marcos Daniel de Brito da Silva Barbosa**, pelo incentivo dado na exploração do tema, pelo apoio científico facultado na sua elaboração e pela disponibilidade e prontidão de resposta, sempre que alguma dúvida emergiu.

Agradeço, igualmente, à **Professora Doutora Ana Cristina Carvalho Rego**, pelo seu contributo no esclarecimento de conteúdos associados à área das Neurociências e fisiopatologia e pela ajuda no processo de construção de um trabalho científico.

Agradeço à minha **Mãe** e ao meu **Pai**, porque a eles devo tudo o que sou. Deram-me ao mundo e um mundo fascinante criaram para mim. Com os vossos atos e palavras ajudaram a construir as armas com que enfrento as peripécias da vida e sempre me provaram, pelas vossas ações, que é pela bondade do homem, altruísmo dedicado, humildade intelectual, integridade moral e vontade de sonhar que podemos almejar atingir o nosso verdadeiro propósito. Não bastando as palavras, que possa eu traduzir todo o amor que vos tenho nestas pequenas conquistas que vou alcançando.

Agradeço ao meu **irmão Pedro** e ao meu **“irmão de outra mãe” Zé**, porque quando a vontade escasseia são eles que, cientes disso ou não, me impelem uma e outra vez a lutar e não fraquejar.

Um agradecimento especial à **Fátima Matos** e **Viana Abreu**, pela porta que me abriram neste fantástico processo que é olhar transversalmente para dentro de nós e por depositarem, nas minhas mãos, parte de vós, a minha princesa **Sofia**. “Firmes na permanência da essência, desfrutemos da impermanência da experiência”.

A toda a minha restante família, em especial aos meus padrinhos e avós, por sempre me arrancarem um sorriso e nunca me deixarem desistir.

Agradeço a todos os meus **Amigos**, por serem a minha maior fonte de inspiração e me “obrigarem” a dar o melhor de mim em tudo o que faço. Agradeço-vos por me acompanharem nesta viagem e fazerem dela a mais incrível das experiências.

...A quem me ajudou a redescobrir a paixão pela Medicina e a elevar este trabalho.

Porque somos o que de nós e por nós fazem,
a todos o meu inestimável obrigado!

Referências bibliográficas

1. Barkhoudarian G, Hovda DA, Giza CC. The molecular pathophysiology of concussive brain injury. *Clin Sport Med.* 2011;30(1):33-48, vii - iii.
2. McCrory P, Meeuwisse WH, Aubry M, et al. Consensus statement on concussion in sport: the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *Br J Sports Med.* 2013;47(5):250-258.
3. Cantu RC. Posttraumatic Retrograde and Anterograde Amnesia: Pathophysiology and Implications in Grading and Safe Return to Play. *J Athl Train.* 2001;36(3):244-248.
4. Faul M, Xu L, Wald MM CV. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. *Centers Dis Control Prev Natl Cent Inj Prev Control.* 2010:891-904.
5. Noble JM, Hesdorffer DC. Sport-Related Concussions: A Review of Epidemiology, Challenges in Diagnosis, and Potential Risk Factors. *Neuropsychol Rev.* 2013;23(4):273-284.
6. Marin JR, Weaver MD, Yealy DM, Mannix RC. Trends in visits for traumatic brain injury to emergency departments in the United States. *JAMA.* 2014;311(18):1917-1919.
7. Bakhos LL, Lockhart GR, Myers R, Linakis JG. Emergency department visits for concussion in young child athletes. *Pediatrics.* 2010;126(3):e550-e556.
8. Clay MB, Glover KL, Lowe DT. Epidemiology of concussion in sport: a literature review. *J Chiropr Med.* 2013;12(4):230-251.
9. Laker SR. Epidemiology of Concussion and Mild Traumatic Brain Injury. *Pm&R.* 2011;3(10):S354-S358.
10. Shaw N. The Neurophysiology of Concussion. *Prog Neurobiol.* 2002;67:281-344.
11. Gessel LM, Fields SK, Collins CL, Dick RW, Comstock RD. Concussions among United States high school and collegiate athletes. *J Athl Train.* 2007;42(4):495-503.
12. Dick RW. Is there a gender difference in concussion incidence and outcomes? *Br J Sports Med.* 2009;43 Suppl 1(Suppl I):i46-i50.
13. Marar M, McIlvain NM, Fields SK, Comstock RD. Epidemiology of Concussions Among United States High School Athletes in 20 Sports. *Am J Sports Med.* 2012;40(4):747-755.

14. Lincoln AE, Caswell S V., Almquist JL, Dunn RE, Norris JB, Hinton RY. Trends in Concussion Incidence in High School Sports: A Prospective 11-Year Study. *Am J Sports Med.* 2011;39(5):958-963.
15. Sojka P. "Sport" and "non-sport" concussions. *C Can Med Assoc J.* 2011;183(8):887-888.
16. Clark M, Guskiewicz K. Sport - Related Traumatic Brain Injury. In: CRC Press/Taylor and Francis Group BR, ed. *Sport-Related Traumatic Brain Injury - Translational Research in Traumatic Brain Injury.* NCBI Bookshelf; 2016:1-36.
17. Novamente - Associação de Apoio aos Traumatizados Crânio-Encefálicos e Suas Famílias. *Um Estudo Prospetivo Sobre Impacto Sócio Familiar Do Traumatismo Crânio Encefálico.* 2014.
18. Giza CC, Hovda DA, Angeles L, Angeles L, Angeles L. The New Neurometabolic Cascade of Concussion. 2015;75(0 4).
19. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda D a. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg.* 1990;73(6):889-900.
20. Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci.* 2002;25(12):621-625.
21. Atkins CM, Falo MC, Alonso OF, Bramlett HM, Dietrich WD. Deficits in ERK and CREB activation in the hippocampus after traumatic brain injury. *Neurosci Lett.* 2009;459:52-56.
22. Blaylock RL MJ. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis. *Surg Neurol Int.* 2011;2(1):107.
23. Laurer HL, Bareyre FM, Lee VM, et al. Mild head injury increasing the brain's vulnerability to a second concussive impact. *J Neurosurg.* 2001;95(5):859-870.
24. Pettus EH, Povlishock JT. Characterization of a distinct set of intra-axonal ultrastructural changes associated with traumatically induced alteration in axolemmal permeability. *Brain Res.* 1996;722(1-2):1-11.
25. Büki A, Povlishock JT. All roads lead to disconnection? – Traumatic axonal injury revisited. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148(2):181-194.
26. Hemphill MA, Dabiri BE, Gabriele S, et al. A possible role for integrin signaling in diffuse axonal injury. *PLoS One.* 2011;6(7):e22899.

27. Viano DC, Lovsund PER. Biomechanics of Brain and Spinal-Cord Injury : Analysis of Neuropathologic and Neurophysiology Experiments. *J Crash Prev Inj Control*. 2010;1(1):37-41.
28. Viano DC, Lovsund PER. Biomechanics of Brain and Spinal-Cord Injury: Analysis of Neuropathologic and Neurophysiology Experiments. *J Crash Prev Inj Control*. 2010;1(1):37-41.
29. Reeves TM, Phillips LL, Povlishock JT. Myelinated and unmyelinated axons of the corpus callosum differ in vulnerability and functional recovery following traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2005;196(1):126-137.
30. Prins ML, Hales A, Reger M, Giza CC, Hovda DA. Repeat Traumatic Brain Injury in the Juvenile Rat Is Associated with Increased Axonal Injury and Cognitive Impairments. *Dev Neurosci*. 2010:510-518.
31. Vagnozzi R, Signoretti S, Tavazzi B et al. Temporal Window of Metabolic Brain Vulnerability to Concussion: a pilot 1H-Magnetic Resonance Spectroscopic Study in Concussed Athletes – Part III. *Neurosurgery*. 2008;62(6):1286-1296.
32. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(1):4-18.
33. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu HM, Huang SC, Martin NA, Glenn TC, McArthur DL H DA. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25(6):763-774.
34. Doshi H, Wiseman N, Liu J, et al. Cerebral Hemodynamic Changes of Mild Traumatic Brain Injury at the Acute Stage. *PLoS One*. 2015;10:e0118061.
35. Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, et al. Incidence and Mechanisms of Cerebral Ischemia in Early Clinical Head Injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004:202-211.
36. DeWitt DS, Jenkins LW, Wei EP, Lutz H, Becker DP, Kontos H a. Effects of fluid-percussion brain injury on regional cerebral blood flow and pial arteriolar diameter. *J Neurosurg*. 1986;64(5):787-794.
37. Bennett ER, Rice KR, Laskowitz DT. Genetic Influences in Traumatic Brain Injury. In: National Library of Medicine, National Institutes of Health. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton (FL); 2016.

38. Wang Y-J, Hsu Y-W, Chang C-M, et al. The influence of BMX gene polymorphisms on clinical symptoms after mild traumatic brain injury. *Biomed Res Int*. 2014;2014:293687.
39. Terrell TR, Bostick RM, Abramson R, et al. APOE, APOE promoter, and Tau genotypes and risk for concussion in college athletes. *Clin J Sport Med*. 2008;18(1):10-17.
40. Scott Delaney J, Puni V, Rouah F. Mechanisms of injury for concussions in university football, ice hockey, and soccer: a pilot study. *Clin J Sport Med*. 2006;16(2):162-165.
41. Ono K, Kanno M. Influences of the physical parameters on the risk to neck injuries in low impact speed rear-end collisions. *Accid Anal Prev*. 1996;28(4):493-499.
42. Reed N, Taha T, Keightley M, et al. Measurement of head impacts in youth ice hockey players. *Int J Sports Med*. 2010;31(11):826-833.
43. King D, Hume P a, Brughelli M, Gissane C. Instrumented Mouthguard Acceleration Analyses for Head Impacts in Amateur Rugby Union Players Over a Season of Matches. *Am J Sport Med*. 2014.
44. Schmidt JD, Guskiewicz KM, Blackburn JT, Mihalik JP, Siegmund GP, Marshall SW. The Influence of Cervical Muscle Characteristics on Head Impact Biomechanics in Football. *Am J Sports Med*. 2014;42(9):2056-2066.
45. Tripoli M, Jorg J. Pathophysiology of Concussion: A Review of the Literature. In: Temple University Journal of Orthopaedic Surgery & Sports Medicine. Vol 6. John Lachman Society; 2011:8-15.
46. Casson IR, Viano DC, Powell JW, Pellman EJ. Twelve years of national football league concussion data. *Sports Health*. 2010;2(6):471-483.
47. Fuller CW, Taylor A, Raftery M. Epidemiology of concussion in men's elite Rugby-7s (Sevens World Series) and Rugby-15s (Rugby World Cup, Junior World Championship and Rugby Trophy, Pacific Nations Cup and English Premiership). *Br J Sport Med*. 2015;49(7):478-483.
48. Nilsson M, Hagglund M, Ekstrand J, Walden M. Head and neck injuries in professional soccer. *Clin J Sport Med*. 2013;23(4):255-260.
49. Dikmen S, Machamer J, Fann JR, Temkin NR. Rates of symptom reporting following traumatic brain injury. *J of the Int Neuropsychol Soc*. 2010;16:401-411.
50. Ricker JH, Rosenthal M. Traumatic Brain Injury. *Handb Rehabil Psychol*. 2008;22(9):955-965.

51. Piovesan EJ, Kowacs P a, Oshinsky ML. Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7(5):377-383.
52. Mihalik JP, Stump JE, Collins MW, Lovell MR, Field M, Maroon JC. Posttraumatic migraine characteristics in athletes following sports-related concussion. *J Neurosurg.* 2005;102(5):850-855.
53. Gsell W, Burke M, Wiedermann D, et al. Differential effects of NMDA and AMPA glutamate receptors on functional magnetic resonance imaging signals and evoked neuronal activity during forepaw stimulation of the rat. *J Neurosci.* 2006;26(33):8409-8416.
54. Babikian T, Satz P, Zaucha K, Light R, Lewis R, Asarnow R. The UCLA Longitudinal Study of Neurocognitive Outcomes Following Mild Pediatric Traumatic Brain Injury. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17(5):886-895.
55. Madeira N, Alcaface J, Santos T, Colón M, Costa GS. Síndrome Pós-Concussional. 2011;(2):73-88.
56. King NS. Emotional, neuropsychological, and organic factors: their use in the prediction of persisting postconcussion symptoms after moderate and mild head injuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61(1):75-81.
57. Wetjen NM, Pichelmann MA, Atkinson JLD. Second impact syndrome: Concussion and second injury brain complications. *J Am Coll Surg.* 2010;211(4):553-557.
58. Cantu RC, Gean AD. Second-impact syndrome and a small subdural hematoma: an uncommon catastrophic result of repetitive head injury with a characteristic imaging appearance. *J Neurotrauma.* 2010;27(9):1557-1564.
59. Byard RW, Vink R. The second impact syndrome. *Forensic Sci Med Pathol.* 2009;5(1):36-38.
60. National Alliance for Youth Sports. National Alliance for Youth Sports. *Sport Mag.* 2007;(Fall). <http://www.scientificadvisory.com/sportingkid.html>.
61. Scopaz K, Hatzenbuehler J. Risk modifiers for concussion and prolonged recovery. *Sports Health.* 2013;5(6):537-541.
62. Guskiewicz KM, Ross SE, Marshall SW. Postural Stability and Neuropsychological Deficits after Concussion in Collegiate Athletes. *J Athl Train.* 2001;36(3):263-273.
63. Randolph C, McCrea M, Barr WB. Is neuropsychological testing useful in the management of sport-related concussion? *J Athl Train.* 2005;40(3):139-152.

64. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21(7):623-643.
65. Galetta KM, Barrett J, Allen M, et al. The King-Devick test as a determinant of head trauma and concussion in boxers and MMA fighters. *Neurology*. 2011;76(17):1456-1462.
66. Silverberg ND, Luoto TM, Ohman J, Iverson GL. Assessment of mild traumatic brain injury with the King-Devick Test® in an emergency department sample. *Brain Inj*. 2014;9052(July 2012):1-4.
67. Martini DN, Sabin MJ, Depesa SA, et al. The chronic effects of concussion on gait. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(4):585-589.
68. Catena RD, Van Donkelaar P, Chou LS. Cognitive task effects on gait stability following concussion. *Exp Brain Res*. 2007;176(1):23-31.
69. Giza CC, Kutcher JS, Ashwal S, et al. Summary of evidence-based guideline update: evaluation and management of concussion in sports: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80(24):2250-2257.
70. Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, et al. Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: A 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. *Am J Neuroradiol*. 2008;29(5):967-973.
71. Davis G, Iverson GL, Guskiewicz KM, Ptito A, Johnston KM. Contributions of neuroimaging, balance testing, electrophysiology and blood markers to the assessment of sport-related concussion. *Br J Sports Med*. 2009;43.
72. Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci*. 2013;7(7 MAR):1-14.
73. Benson RR, Meda S a, Vasudevan S, et al. Global white matter analysis of diffusion tensor images is predictive of injury severity in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(3):446-459.
74. Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, et al. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain*. 2008;131(12):3209-3221.
75. Bazarian J. Subject-Specific Changes in Brain White Matter on Diffusion Tensor Imaging After Sports-Related Concussion. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(2):171-180.

76. Koerte IK, Ertl-Wagner B, Reiser M, Zafonte R, Shenton ME. White Matter Integrity in the Brains of Professional Soccer Players Without a Symptomatic Concussion. *JAMA*. 2012;308(18):1859-1861.
77. McAllister TW, Ford JC, Flashman LA, et al. Effect of head impacts on diffusivity measures in a cohort of collegiate contact sport athletes. *Neurology*. 2014;82(1):63-69.
78. Ilvesmki T, Luoto TM, Hakulinen U, et al. Acute mild traumatic brain injury is not associated with white matter change on diffusion tensor imaging. *Brain*. 2014;137(7):1876-1882.
79. Palacios EM, Sala-Llonch R, Junque C, et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging activity and connectivity and cognitive outcome in traumatic brain injury. *JAMA Neurol*. 2013;70(7):845-851.
80. McKee AC, Daneshvar DH, Alvarez VE, Stein TD. *The Neuropathology of Sport*. Vol 127.; 2014.
81. Chen J-K, Johnston KM, Petrides M, Ptito A. Neural substrates of symptoms of depression following concussion in male athletes with persisting postconcussion symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):81-89.
82. Michael G, Semyon S, William JR, Brian J, Elizabeth T, Geronimo A. Feasibility of EEG Measures in Conjunction With Light Exercise for Return-to-Play Evaluation After Sports-Related Concussion. *Dev Neuropsychol*. 2015;40(4):248-253.
83. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, et al. The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA Pediatr*. 2013;167(8):700-707.
84. Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ, et al. Clinical Policy: Neuroimaging and Decisionmaking in Adult Mild Traumatic Brain Injury in the Acute Setting. *Ann Emerg Med*. 2008;52(6):714-748.
85. Petraglia AL, Bailes JE, Day AL. *Neurological Sports Medicine Nervous System Injuries in the Athlete* (2015): 172-173.
86. Shaw G. Tracking Traumatic Brain Injury: What new biomarkers may reveal about concussion over the short and long term. *Neurology Now*, 2014.
87. Di Battista AP, Rhind SG, Baker AJ. Application of blood-based biomarkers in human mild traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2013;4 MAY(May):1-7.

88. Shahim P, Tegner Y, Wilson DH, et al. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players. *JAMA Neurol.* 2014;71(6):684-692.
89. Carman AJ, Ferguson R, Cantu R, et al. Expert consensus document: Mind the gaps-advancing research into short-term and long-term neuropsychological outcomes of youth sports-related concussions. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(4):1-15.
90. Majerske CW, Mihalik JP, Ren D, et al. Concussion in sports: Postconcussive activity levels, symptoms, and neurocognitive performance. *J Athl Train.* 2008;43(3):265-274.
91. Brown NJ, Mannix RC, O'Brien MJ, Gostine D, Collins MW, Meehan 3rd WP. Effect of cognitive activity level on duration of post-concussion symptoms. *Pediatrics.* 2014;133(2):e299-e304.
92. Leddy JJ, Wilier B. Use of Graded Exercise Testing in Concussion and Return-to-Activity Management. *Curr Sports Med Rep.* 2013;12(6):370-376.
93. Gagnon I, Galli C, Friedman D, Grilli L, Iverson GL. Active rehabilitation for children who are slow to recover following sport-related concussion. *Brain Inj.* 2009;23(12):956-964.
94. Broglio SP, Macciocchi SN, Ferrara MS. Neurocognitive performance of concussed athletes when symptom free. *J Athl Train.* 2007;42(4):504-508.
95. Barbosa M. A concussão cerebral no desporto. *Rev Med Desportiva Inf.* 2011;2(6):14-16.
96. McCrory P. Should we treat concussion pharmacologically? *Br J Sports Med.* 2002;36(1):3-5.
97. Ashbaugh A, McGrew C. The Role of Nutritional Supplements in Sports Concussion Treatment. 2016;15(1).
98. Erdman J, Oria M, Pillsbury L. Improving Acute and Subacute Health Outcomes in Military Personnel.; 2011.
99. Burns SL. Concussion Treatment Using Massage Techniques: a Case Study. *Int J Ther Massage Bodywork.* 2015;8(2):12-17.
100. Uryu K, Laurer H, McIntosh T, et al. Repetitive Mild Brain Trauma Accelerates A β Deposition, Lipid Peroxidation, and Cognitive Impairment in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer Amyloidosis. *J Neurosci.* 2002;22(2):446-454.
101. Wan C, Chen J, Hu B, et al. Downregulation of UBE2Q1 is associated with neuronal apoptosis in rat brain cortex following traumatic brain injury. *J Neurosci Res.* 2014;92(1):1-12.

102. McCrory P. Sports concussion and the risk of chronic neurological impairment. *Clin J Sport Med.* 2011;21(1):6-12.
103. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes: Progressive Tauopathy following Repetitive Head Injury. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;68(7):709-735.
104. Teasdale GM, Nicoll J a R, Murray GD, Fiddes M. Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet.* 1997;350(9084):1069-1071.
105. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery.* 2005;57(1):128-133.
106. Schmidt ML, Zhukareva V, Newell KL, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau isoform profile and phosphorylation state in dementia pugilistica recapitulate Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2001;101(5):518-524.
107. Guskiewicz, KM., Marshall, SW., Bailes J et al. Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery.* 2005;57(4):719-726.
108. Mitsis EM, Riggio S, Kostakoglu L, et al. Tauopathy PET and amyloid PET in the diagnosis of chronic traumatic encephalopathies: studies of a retired NFL player and of a man with FTD and a severe head injury. *Transl Psychiatry.* 2014;4(9):e441.
109. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, et al. Recurrent concussion and risk of depression in retired professional football players. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(6):903-909.
110. McKee A, Gavett B. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69(9):918-929.
111. Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain.* 2005;128(3):472-476.
112. Chen H, Richard M, Sandler DP, Umbach DM, Kamel F. Head Injury and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Epidemiol.* 2007;166(7):810-816.
113. Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2013;28(9):1222-1229.
114. Matser JT, Kessels AG, Jordan BD, Lezak MD, Troost J. Chronic traumatic brain injury in professional soccer players. *Neurology.* 1998;51(3):791-796.

115. Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired national football league players. *Neurology*. 2012;79(19):1970-1974.
116. Warren AM, Boals A, Elliott TR, et al. Mild traumatic brain injury increases risk for the development of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;79(6):1062-1066.
117. Rathbone AT, Tharmaradinam S, Jiang S, Rathbone MP, Kumbhare DA. A review of the neuro- and systemic inflammatory responses in post concussion symptoms: Introduction of the “post-inflammatory brain syndrome” PIBS. *Brain Behav Immun*. 2015;46(March):1-16.
118. Willigenburg NW, Borchers JR, Quincy R, Kaeding CC, Hewett TE. Comparison of Injuries in American Collegiate Football and Club Rugby: A Prospective Cohort Study. *Am J Sports Med*. 2016.
119. Tuominen M, Stuart MJ, Aubry M, Kannus P, Parkkari J. Injuries in men’s international ice hockey: a 7-year study of the International Ice Hockey Federation Adult World Championship Tournaments and Olympic Winter Games. *Br J Sports Med*. 2015;49(1):30-36.
120. Maher ME, Hutchison M, Cusimano M, Comper P, Schweizer T a. Concussions and heading in soccer: a review of the evidence of incidence, mechanisms, biomarkers and neurocognitive outcomes. *Brain Inj*. 2014;28(3):271-285.