Fabício Stewan Feltrin

**Estudo prospectivo dos achados de ressonância magnética de
pacientes com lesão axonal difusa traumática**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de: Radiologia

Orientadora: **Prof.^a Dr.^a Claudia da Costa Leite**

Coorientadora: **Dr.^a Maria Concepción Garcia
Otaduy**

Versão corrigida

Versão original encontra-se disponível na Biblioteca
da FMUSP e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Feltrin, Fabrício Stewan

Estudo prospectivo dos achados de ressonância magnética de pacientes com
lesão axonal difusa traumática / Fabrício Stewan Feltrin. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Radiologia.

Orientadora: Claudia da Costa Leite.

Coorientadora: Maria Concepción García Otaduy.

Descritores: 1.Imagem por ressonância magnética 2.Lesão axonal difusa
3.Trauma craniocerebral 4.Degeneração neural 5.Neuroimagem

USP/FM/DBD-041/17

Dedicatória

*Dedico a tese aos meus pais,
Delírio Feltrin e Bernadete da Silva Feltrin
fonte de força e inspiração ao longo
de toda minha vida acadêmica.
À minha esposa, Natascha Cardoso da Fonseca, pelo apoio
incondicional.*

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra Claudia da Costa Leite, um exemplo de pesquisadora, professora, e de líder excepcional na condução do setor de ressonância magnética do Instituto de Radiologia do HCFM-USP. Agradeço aos ensinamentos compartilhados, ao tempo dispendido orientando o presente trabalho e à confiança depositada.

À minha co-orientadora, Dra Maria Concepción Garcia Otaduy, cujos conhecimentos e ensinamentos na área de física médica foram fundamentais para a concepção e realização do presente trabalho.

Aos biomédicos(as), enfermeiros(as), recepcionistas e membros da equipe de assistência e pesquisa da ressonância magnética do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas de São Paulo (INRAD–HC), pela competência, disponibilidade, carinho e respeito aos pacientes inclusos nesta pesquisa.

Aos pacientes que se voluntariaram a participar da presente pesquisa, contribuindo de forma fundamental para o progresso da compreensão desta doença em estudo e da ciência. É notável a força de vontade destes pacientes, que dedicaram preciosas horas de sua vida à realização de exames seriados e de testes neuropsicológicos.

Aos demais pesquisadores, estudantes de pós-graduação e colegas de trabalho, por tornarem o ambiente de trabalho mais rico e por toda a colaboração na execução deste projeto. Especial agradecimento à Dra Carolina de Medeiro Rimkus, cujos conhecimentos de processamento de imagens foram de grande auxílio, e à Dra Fabíola Macruz, cujo auxílio no recrutamento de pacientes e aquisição dos exames foi também fundamental.

Ao Dr Vinícius de Monteiro de Paula Guirado e à Dra Ana Luiza Zaninotto, que participaram ativamente da seleção, do atendimento e da avaliação dos pacientes aqui inclusos. Sem sua contribuição e sem os conhecimentos neurocirúrgicos e neuropsicológicos compartilhados, nada teria sido possível.

À Profa Dra Mirian Harumi Tsunemi, cujos conhecimentos de estatística foram fundamentais para redação desta tese.

Ao Hospital das Clínicas (HC) e à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), pela manutenção de um centro de excelência em pesquisa e assistência médica e pelo suporte aos cursos de pós-graduação.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, cujo suporte financeiro ao projeto CINAPCE (Processo 05/56447-7), possibilitou a compra de um aparelho de ressonância magnética 3,0 Tesla, um aparelho que serviu para muitos projetos de pesquisa, incluindo este.

À minha esposa Natascha Cardoso da Fonseca e aos meus filhos, Giovana da Fonseca Feltrin e Gabriel da Fonseca Feltrin, que souberam compreender e dar, cada um a seu modo, apoio incondicional para a realização deste estudo.

Aos meus amigos, pelos bons momentos compartilhados ao longo desta jornada.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

	Lista de abreviaturas	
	Lista de figuras	
	Lista de quadros	
	Lista de tabelas	
	Resumo	
	Abstract	
1	INTRODUÇÃO.....	01
2	OBJETIVOS.....	09
2.1	Objetivo Primário.....	10
2.2	Objetivos Secundários.....	10
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3.1	Aspectos históricos da LAD.....	12
3.2	Epidemiologia da LAD.....	15
3.3	Fisiopatologia da LAD.....	16
3.4	O quadro clínico da LAD dentro do contexto do TCE.....	19
3.5	Os achados de TC na LAD.....	21
3.6	Achados de RM na LAD.....	23
3.6.1	Achados na sequência de difusão.....	23
3.6.2	Achados nas sequências T2 e FLAIR.....	24
3.6.3	Achados nas sequências de susceptibilidade magnética.....	25
3.6.4	Achados de imagem na fase crônica da LAD e o uso de métodos automatizados de volumetria.....	32
4.	MÉTODOS.....	39
4.1	Caracterização do Estudo.....	40
4.2	População do Estudo.....	41
4.3	Procedimentos.....	43
4.3.1	Avaliação clínica.....	44
4.3.2	Avaliação por imagem.....	44
4.3.2.1	Processamento e Segmentação das Imagens 3D Ponderadas em T1.....	45
4.3.2.2	Quantificação da carga lesional segundo as imagens SWI.....	53
4.3.3	Avaliação neuropsicológica.....	55
4.4	Análise estatística.....	57
4.4.1	Estatística descritiva.....	57

4.4.2	Análise estatística da variação do volume de cada compartimento encefálico avaliado.....	58
4.4.3	Análise estatística da correlação entre a carga lesional e a redução de volume dos compartimentos encefálicos.....	58
4.4.4	Análise estatística da variação do escore dos testes TMT-A e TMT-B nos 2 momentos de avaliação e dos escores dos testes HVLT-I, HVLT-T e HVLT-R nos 2 momentos de avaliação.....	59
4.4.5	Análise estatística da correlação entre testes neuropsicológicos TMT-A e TMT-B com a carga lesional, com a atrofia cerebral total, com a atrofia da substância branca e com a atrofia da substância cinzenta cortical.....	59
4.4.6	Análise estatística da correlação entre a carga lesional por sítio anatômico conforme especificado na tabela MARS e os testes neuropsicológicos TMT-A e TMT-B.....	60
4.4.7	Análise estatística da correlação entre testes NP HVLT-I, HVLT-T e HVLT-R com a carga lesional, com a atrofia cerebral total e com a atrofia da substância branca e a atrofia da substância cinzenta cortical.....	60
5	RESULTADOS.....	62
5.1	Participantes.....	63
5.2	Resultados da Segmentação Automática pelo FreeSurfer.....	65
5.2.1	Volume de Substância Branca dos Hemisférios Cerebrais.....	65
5.2.2	Volume Cerebral Total.....	66
5.2.3	Volume de Substância Cinzenta Subcortical.....	68
5.2.4	Volume Substância Cinzenta Cortical.....	69
5.3	Quantificação da carga lesional detectável na sequência SWI mapeadas segundo a escala “MARS” e classificação segundo a escala de Adams e Gennarelli.....	71
5.4	Resultados da Avaliação Neuropsicológica.....	72
5.4.1	Resultado dos testes TMT-A e TMT-B.....	73
5.4.2	Resultado do HVLT imediato (HVLT-I), tardio (HVLT-T) e reconhecimento (HVLT-R) em dois tempos (6 meses e 12 meses).....	75
5.5	Testes de Correlação entre Atrofia e Carga Lesional.....	76

5.5.1	Correlação entre a Carga Lesional e a Atrofia da Substância Branca.....	76
5.5.2	Correlação entre a Carga Lesional e a Atrofia Cerebral Total.....	77
5.5.3	Correlação entre a carga lesional e a variação do volume cortical	78
5.5.4	Correlação entre a carga lesional e a variação do volume da substância cinzenta subcortical.....	80
5.6	Testes de correlação entre a carga lesional, atrofia e os testes NP TMT-A e TMT-B.....	81
5.6.1	Testes de correlação entre a carga lesional especificada por sítio anatômico e os testes neuropsicológicos TMT-A e TMT-B.....	82
5.7	Testes de correlação entre a carga lesional, a atrofia e os testes NP HVLT-I, HVLT-T E HVLT-R aos 12 meses.....	83
6	DISCUSSÃO.....	85
7	CONCLUSÕES.....	101
8	ANEXOS.....	103
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	128

ADNI	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
DP	Desvio padrão
ECG	Escala de coma de Glasgow
EUA	Estados Unidos da América
FLAIR	<i>Fluid Attenuation Inversion Recovery</i>
FOV	<i>Field of view</i>
GOS	<i>Glasgow outcome scale</i>
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HVLT	<i>Hopkins Verbal Learning Test</i>
HVLT-RI	<i>Hopkins Verbal Learning Test – Recordação Imediata</i>
HVLT -RT	<i>Hopkins Verbal Learning Test - Recordação Tardia</i>
HVLT- R	<i>Hopkins Verbal Learning Test - Reconhecimento</i>
LAD	Lesão axonal difusa
LVD	Lesão vascular difusa
MARS	<i>Microbleeding Anatomical Rating Scale</i>
MH	Microhemorragias
NP	Neuropsicológica
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PRESTO	<i>Principles of Echo Shifting with a Train of Observations</i>
RM	Ressonância magnética
RPVC	Redução porcentual do volume cerebral
SB	Substância branca
SC	Substância cinzenta
SWI	<i>Susceptibility Weighted Imaging</i>
T	Tesla
TC	Tomografia computadorizada
TCE	Traumatismo crânio-encefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Tempo de eco
TI	Tempo de inversão
TMT	<i>Trail Making Test</i>

VCC	Volume substância cinzenta cortical
VCS	Volume substância cinzenta subcortical
VCT	Volume cerebral total
VS	Volume substância branca
VSC	Volume substância cinzenta

Figura 1	Achados tomográficos na LAD.....	22
Figura 2	Achados na sequência de difusão na LAD.....	23
Figura 3	Achados da sequência FLAIR na LAD.....	24
Figura 4	Achados nas sequências T2* e SWI na LAD.....	27
Figura 5	Aspectos da LAD na sequência T2* em campos de 1,5T e de 3,0T.....	28
Figura 6	Aspectos da LAD na sequência SWI em campos de 1,5T e de 3,0T.....	29
Figura 7	Achados na sequência T2* em aparelho de 1,5T e em sequência SWI em aparelho de 3,0T.....	30
Figura 8	Etapa do processamento FreeSurfer com a segmentação entre substância branca e cinzenta.....	47
Figura 9	Etapa do processamento FreeSurfer demonstrando a segmentação de núcleos profundos de substância cinzenta, das formações hipocâmpais e do cerebelo.....	48
Figura 10	Etapa do processamento FreeSurfer demonstrando a segmentação dos diferentes giros na superfície cortical e na superfície da substância branca correspondente.....	48
Figura 11	Etapa do processamento FreeSurfer demonstrando o processamento longitudinal.....	51
Figura 12	Achados na LAD em sequências T1, SWI e resultado da segmentação automática.....	53
Figura 13	Escala MARS*.....	54
Figura 14	Organograma geral do estudo, demonstrando os pacientes excluídos ao longo do curso do estudo.....	64
Figura 15	Média do volume da substância branca dos pacientes nos três exames de RM analisados pelo FreeSurfer.....	66
Figura 16	Médias do volume cerebral total dos pacientes nos três exames de RM analisados pelo FreeSurfer.....	68
Figura 17	Médias do volume da substância cinzenta subcortical dos pacientes nos três exames de RM analisados pelo FreeSurfer.....	69
Figura 18	Médias do volume da substância cinzenta cortical dos pacientes nos três exames de RM analisados pelo FreeSurfer.....	70

Figura 19	Representação em box-plot dos resultados do TMT-A nas avaliações com 6 e 12 meses após o trauma, expressos em segundos (medianas e quartis), valores máximos e mínimos...	74
Figura 20	Representação em box-plot dos resultados do TMT-B nas avaliações com 6 e 12 meses após o trauma, expressos em segundos (medianas e quartis) valores máximos e mínimos....	74
Figura 21	Resultado do HVLT imediato (HVLT-I), tardio (HVLT-T) e reconhecimento (HVLT-R) em dois tempos (6 meses e 12 meses), expressos em medianas e quartis.....	76
Figura 22	Teste de correlação linear de Pearson entre a carga lesional segundo avaliado pela sequência SWI e o grau de atrofia da substância branca.....	77
Figura 23	Teste de correlação linear de Pearson entre a carga lesional segundo avaliada pela sequência SWI e o grau de redução do volume cerebral total.....	78
Figura 24	Teste de correlação linear de Pearson entre a carga lesional segundo avaliado pela sequência SWI e o grau de atrofia da substância cinzenta cortical.....	79
Figura 25	Teste de correlação linear de Pearson entre a carga lesional avaliada pela sequência SWI e o grau de atrofia da substância cinzenta subcortical.....	80

Quadro 1	Classificação patológica da LAD segundo Adams e Gennarelli	13
Quadro 2	Classificação Tomográfica de Marshall para o TCE.....	23
Quadro 3	Tabulação dos artigos envolvendo avaliação de carga lesional em LAD.....	31
Quadro 4	Tabulação dos artigos envolvendo avaliação longitudinal de volumes em TCE e LAD	38

Tabela 1	Dados demográficos e clínicos dos pacientes.....	65
Tabela 2	Distribuição das lesões na sequência SWI segundo as regiões definidas na tabela MARS.....	72
Tabela 3	Carga lesional média dividindo-se os pacientes segundo a classificação de Adams e Gennarelli.....	72
Tabela 4	Comparação das médias do tempo de execução dos testes que avaliam os processos atencionais.....	73
Tabela 5	Resultados dos testes de memória nas diferentes nas fases 2 e 3.....	75
Tabela 6	Correlações entre a carga lesional (avaliada pela escala MARS) a redução do VCT, a redução do VSB e a redução do VCC com os testes NP TMT-A e TMT-B.....	82
Tabela 7	Correlações entre a carga lesional (MARS) e o desempenho nos testes TMT-A e TMT-B.....	83
Tabela 8	Correlação entre a carga lesional, a atrofia e os testes HVLT-I, HVLT-T e HVLT-R.....	84

Feltrin FS. *Estudo prospectivo dos achados de ressonância magnética de pacientes com lesão axonal difusa traumática* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Pacientes que sobrevivem ao traumatismo crânio-encefálico (TCE) apresentam declínio cognitivo e sinais indiretos de atrofia cerebral maiores que o esperado para a população normal. Dentro do universo das lesões englobadas sob o termo TCE há diferentes tipos de lesões, que podem ser divididas entre focais e difusas. A lesão axonal difusa (LAD), está presente em quase todos os pacientes com TCE moderado e grave. Não há estudos que descrevam longitudinalmente o que ocorre nos exames de imagem após o TCE em um grupo com diagnóstico clínico e radiológico de LAD sem lesões focais significativas. Este estudo tem como objetivo avaliar a carga de lesões da LAD através de uma contagem sistematizada, avaliar a taxa de atrofia de diferentes compartimentos do encéfalo de forma longitudinal, e verificar se o número de lesões mostra correlação com tais taxas de atrofia e ou com testes neuropsicológicos que avaliam desempenho executivo e de memória. **Método:** Foram selecionados 24 pacientes com diagnóstico clínico-radiológico de LAD e realizados exames de RM nos meses 2 (fase 1), 6 (fase 2) e 12 (fase 3) após o TCE. Nas fases 2 e 3 foi realizada avaliação neuropsicológica. Foi realizada contagem de lesões segundo a Microbleed Anatomical and Rating Scale (MARS). Nos definidos momentos foi realizada avaliação do volume do encéfalo através do software *FreeSurfer*. Foram avaliados a capacidade executiva através dos testes Trail Making Test (TMT) A e B, e a capacidade de recordação através do teste Hopkins Verbal Learning Test (HVLVT) em seus componente de recordação imediata (HVLVT-RI), tardia (RVLT-RT) e reconhecimento (HVLVT-R). Foi testada correlação da carga lesional com a redução de volume dos compartimentos substância branca (VSB), substância cinzenta cortical (VCC), substância cinzenta subcortical (VCS) volume cerebral total (VCT). Foram ainda realizados testes de correlação da carga lesional total e por sítio anatômico com os testes TMT e HVLVT e de correlação do grau de atrofia do VSB, VCC, VCS e VCT com os testes HVLVT e TMT. Foram considerados positivos os resultados com $p < 0,05$. **Resultados:** O VSB foi significativamente diferente entre as fases 2 e 3 e entre as fases 1 e 3, com redução de volume de 4,0% no intervalo total do estudo. O VCT foi significativamente diferente entre as fases 2 e 3 meses e entre as fases 1 e 3, com redução de volume de 1,9% no intervalo total do estudo. O VCC não foi significativamente diferente nas 3 fases. O VCS foi significativamente diferente entre as fases 1 e 2; fases 2 e 3 e entre as fases 1 e 3, com redução de volume de 3,7%. O número médio de lesões pela tabela MARS foi de 128 (DP 95), e mostrou correlação positiva e significativa com a redução do VSB, e não demonstrou correlação com a redução de volume dos demais compartimentos. Houve diferença significativa nos resultados dos testes TMT-A e TMT-B entre as fases 2 e 3, com maior rapidez na execução do teste na fase 3. Houve diferença significativa entre os resultados do teste HVLVT-RI as fases 2 e 3, com maior número de palavras recordada na fase 3. Não houve diferença significativa nos resultados dos testes HVLVT-RT e HVLVT-R nas 2 fases. Houve correlação entre o resultado dos testes TMT-B nas fases 2 e 3 com a redução

do VCT e entre os resultados do teste TMT-A na fase 3 com a redução do VSB. Não foi encontrada qualquer correlação entre o número de lesões segundo o sítio anatômico da tabela MARS com o desempenho nos testes TMT-A ou TMT-B. Não foi encontrada correlação entre os testes HVLT-RI, HVLT-RT ou HVLT-R com a redução dos volumes de VCT, VSB ou VCC. Discussão e Conclusões: Houve redução significativa do VCT, VSB e VCC ao longo do intervalo entre as fases 1 e 3 do estudo, e simultaneamente houve melhora no desempenho dos testes executivos TMT-A e TMT-B. Tais achados podem ser interpretados como uma resultante daquilo que modelos animais têm demonstrado na evolução do TCE: existe um processo contínuo no tecido cerebral após o TCE, que inclui o clareamento dos *debris* celulares irremediavelmente lesados e reparação de parte do tecido neural que sofreu lesões reversíveis no momento do trauma, tudo isso contribuindo para uma melhora no desempenho cognitivo, ao mesmo tempo em que ocorre redução do volume dos compartimentos encefálicos. A avaliação da carga lesional mostrou-se de valor prognóstico, pois manteve correlação com o grau de atrofia do VSB no intervalo do estudo.

Descritores: imagem por ressonância magnética; lesão axonal difusa; trauma craniocerebral; degeneração neural; neuroimagem

Abstract

Feltrin FS. A prospective study of MRI findings in patients with traumatic diffuse axonal injury [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introduction: Patients who survive traumatic brain injury (TBI) present cognitive decline and indirect signs of brain atrophy greater than expected for the normal population. Within the universe of injuries encompassed under the term TBI there are different types of injuries, which can be divided between focal and diffuse. Diffuse axonal injury (DAI) is present in almost all patients with moderate and severe TBI. There are no longitudinal studies describing imaging findings after TBI in a group with clinical and radiological diagnosis of DAI without significant focal lesions. This study aims to evaluate the DAI lesion load through a systematic counting approach, to evaluate longitudinally the atrophy rate of various brain compartments and to verify correlations between the lesion load and atrophy rates and their correlation with neuropsychological tests evaluating executive and memory performances. **Method:** 24 patients with clinical and radiological diagnosis of DAI were selected and they were submitted to MRI scans in 2, 6 and 12 months after TBI, as defined as the phase 1, phase 2, and phase 3 of the study. In phases 2 and 3 neuropsychological assessment was performed. Lesion load was quantified according to Microbleed Anatomical and Rating Scale (MARS). In all the 3 phases brain volume assessment was performed by FreeSurfer software. The executive capacity was evaluated by the Trail Making Test (TMT) A and B, and the memory capacity by the Hopkins Verbal Learning Test (HVL) in its immediate recall component (HVL-IR), late recall (RVLT-LR) and recognition (HVL-R). The lesional load was correlated to the reduction in white matter volume (WMV), cortical gray matter volume (CGV), and subcortical gray matter (SGV) and total brain volume (TBV). Correlation of the total lesion load and anatomical site were correlated to TMT and HVL tests. It was also performed correlation between degree of atrophy of the WMV, CGV, SGV and TBV with HVL and TMT tests. Positive results were considered with $p < 0.05$. **Results:** The WMV was significantly different between phases 2 and 3 and between phases 1 and 3, with volume reduction of 4.0% in the total study interval. TBV was significantly different between the phases 2 and 3 and between phases 1 and 3, with volume reduction of 1.9% in the total study interval. The CGV was not significantly different in any of the 3 phases. The SGV was significantly different between phases 1 and 2, phases 2 and 3 and between phases 1 and 3, with 3.7% volume reduction in the total study interval. The mean lesion load assessment by MARS was 128 (SD 95) and showed a positive and significant correlation with the reduction in the WMV, and no correlation with the volume reduction of the other evaluated compartments. There were significant differences in the results of the TMT-A and TMT-B tests between phases 2 and 3, with faster execution of the test in phase 3. There were significant differences between the HVL-IR results phases 2 and 3, with the largest number of words recalled in phase 3. There were no significant differences in the results of HVL-LR tests and HVL-R in 2 phases. There were correlations between the result of TMT-B test at phases 2 and 3 to the reduction of the TBV and the results of the TMT at phase 3 to the WMV reduction. There were no correlations between the anatomical site lesion load with the performance in the TMT-A and TMT-B. No correlations were found between HVL-IR, HVL-LR or HVL-R

with volume reduction of TBV, WMV or CGM. Discussion and Conclusions: There was a significant volume reduction in TBV, WMV and SGV during the study interval, while there was an improvement the executive tests TMT-A and TMT-B performance. These findings can be interpreted as a result of what animal models have shown the evolution of the ECT: there is a continuous process in the brain tissue after TBI, including clearing irreparably damaged cell debris and repair of the neural tissue components that suffered reversible injuries at the moment of trauma. Those processes contribute to an improvement in cognitive performance, while reduction of the volume of the encephalic compartments occurs at the same time. The lesion evaluation has proven its prognostic value as it showed correlation with the degree of WMV reduction.

Descriptors: magnetic resonance imaging; brain injuries; craniocerebral trauma; nerve degeneration; neuroimaging.

1. Introdução

Traumatismo crânio-encefálico (TCE) é um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo, resultando em alto custo em termos de perdas de vidas ou de perda de produtividade (Corso *et al.*, 2006).

A lesão axonal difusa (LAD), ou lesão axonal traumática multifocal, um componente presente na maioria dos casos de TCE, é agora reconhecida como um importante fator de risco para disfunção cognitiva a longo prazo e para o desenvolvimento de demência (Jellinger, 2004; Van Den Heuvel *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2010; Shively *et al.*, 2012).

As bases fisiopatológicas da LAD têm sido descritas e estudadas desde 1977 (Adams *et al.*, 1977). Caracterizam-se por lesões microscópicas difusamente distribuídas em axônios, que se apresentam rotos ou com severas lesões estruturais após o trauma. As lesões marcadoras de LAD na microscopia são a secção completa do axônio e a desorganização de sua citoarquitetura com formação de bulbos axonais, um achado já descrito nos trabalhos clássicos de Santiago e Cajal em 1914 (Cajal, 1914), e inseridos no contexto da LAD por Adams mais recentemente (Adams *et al.*, 1982). A LAD foi inicialmente descrita como uma lesão monofásica. No momento do trauma ocorre cisalhamento axonal devido às forças de rotação que, ao atuarem sobre o encéfalo, determinariam velocidades angulares diferentes em estruturas com diferentes densidades, como por exemplo, substância branca e cinzenta. Resulta daí o movimento relativo entre a interface destas estruturas de diferentes densidades, com consequente secção do axônio (Erb *et al.*, 1988).

Mais recentemente, estudos com novas e mais modernas técnicas têm conseguido identificar alterações a nível celular mais sutis na LAD, seja com

microporosidades das membranas celulares, seja com desorganização de microtúbulos do citoesqueleto, levando a interrupção ou lentificação do fluxo axoplasmático (Maxwell *et al.*, 1997). Desencadeia-se assim um processo onde lesão e reparação ocorrem em paralelo por semanas, meses ou até mesmo por anos após o TCE, podendo resultar como evento final a ruptura completa da integridade do axônio lesado ou, em alguns casos, pode resultar em paulatina recuperação da estrutura e função axonal. Hoje a LAD é compreendida como um evento dinâmico, chegando a ser incluída por autores dentro do espectro das doenças neurodegenerativas adquiridas (Adle-Biassette *et al.*, 1996; Johnson *et al.*, 2012).

O quadro clínico após o TCE é bastante variável conforme o mecanismo e a intensidade do trauma, e conforme o tipo de lesão encontrada, se focal ou se difusa (Povlishock *et al.*, 2005). No caso específico da LAD usualmente estão envolvidas forças de alta energia. O quadro clínico classicamente descrito é o de um paciente que apresenta acentuado rebaixamento do nível de consciência desde o momento do trauma, com Escala de Coma de Glasgow (ECG) usualmente abaixo de 13. Com grande frequência, os pacientes vítimas de LAD se apresentam parcial ou completamente arresponsivos, frequentemente com períodos prolongados de coma, que pode ser irreversível. Dentre os pacientes que sobrevivem à fase aguda, a recuperação segue um padrão aproximadamente similar, onde de um estado inicial de inconsciência segue-se um segundo estado, usualmente semivegetativo, por vezes com comunicação e respostas bastante limitadas, em geral com pronunciada amnésia pós-traumática. Após este período segue-se uma terceira fase, onde o paciente recupera seu nível de consciência,

podendo, porém, permanecer com uma grande variedade de distúrbios cognitivos, comportamentais, sensoriais e motores (Bigler *et al.*, 2007).

Na fase crônica da LAD, muitos prejuízos cognitivos permanecem evidentes. Estudos já demonstraram prejuízo em funções executivas e ainda problemas de memória, atenção, concentração, dificuldades na abstração, inflexibilidade e lentificação do processamento e da velocidade de resposta. Tais sintomas podem aparecer de forma transitória ou definitiva, e tendem a ser mais intensos nos períodos mais próximos ao trauma. Por vezes, os pacientes vítimas de LAD apresentam ainda transtornos psiquiátricos, com maior frequência manifestando-se como ansiedade ou depressão (Warner *et al.*, 2010).

A tomografia computadorizada (TC) ou as técnicas convencionais de ressonância magnética (RM) não têm conseguido demonstrar as microlesões dos axônios na LAD. Consegue-se ver um evento que ocorre de forma associada à LAD, a lesão vascular difusa (LVD), representada por diminutas microhemorragias (MH) ou petéquias nos locais classicamente sujeitos às forças de cisalhamento, predominantemente na substância branca (SB) subcortical dos hemisférios cerebrais (Kenney *et al.*, 2016). Em casos mais graves, lesões foram também encontradas no corpo caloso e no tronco cerebral (Blumbergs *et al.*, 1989).

Quando evidentes, as lesões da LAD na TC são representadas por diminutas petéquias hiperdensas, sendo conhecido o fato de que a TC subestima a gravidade da LAD se comparada com a RM (Meythaler *et al.*, 2001).

A técnica de RM classicamente recomendada para detectar as MH é a imagem ponderada em T2* ou, ainda mais sensível, a imagem de susceptibilidade magnética, mais conhecida pelo seu nome original na língua inglesa, *susceptibility weighted imaging* (SWI), técnica recentemente disponível para uso clínico (Liu *et al.*, 2014). Ambas as técnicas têm como princípio fundamental a demonstração dos efeitos de susceptibilidade magnética relacionados às propriedades paramagnéticas dos resíduos hemáticos das microlesões vasculares da LVD que estão associadas à LAD (Yates *et al.*, 2014). Já foi demonstrado que equipamentos de 3,0 T têm maior sensibilidade que os equipamentos de 1,5 T para detectar tais hemorragias petequiais (Luccichenti *et al.*, 2010).

Há estudos correlacionando locais de atrofia cortical com déficits neuropsicológicos. Há também estudos mostrando correlação da graduação da LAD segundo a escala de Adams e Gennarelli com testes neuropsicológicos. Permanece indefinido, entretanto, se o número de MH decorrentes da LAD tem correlação com testes neuropsicológicos, especialmente aqueles voltados para os campos de atenção, execução e memória, os domínios mais susceptíveis a déficits após a LAD (Warner *et al.*, 2010).

Estudos anteriores descrevem que a atrofia cerebral progride na fase crônica após o TCE. No entanto, apesar de existirem na literatura alguns estudos que correlacionam atrofia regional cortical com os resultados funcionais e comportamentais, nenhum desses estudos estabeleceu uma relação clara entre a carga de lesões devido a MH na LAD em SWI e a extensão da atrofia da substância branca (Bendlin *et al.*, 2008; Ding *et al.*,

2008; Sidaros *et al.*, 2009; Warner *et al.*, 2010; Warner, Youn, *et al.*, 2010; Irimia *et al.*, 2011; Mez *et al.*, 2013; Wright *et al.*, 2013).

Estudos com algoritmos automáticos de segmentação das estruturas encefálicas baseadas em imagens isotrópicas de ponderação T1 têm sido capazes de demonstrar que pacientes com TCE apresentam volume encefálico menor se comparados a controles na fase crônica após TCE. Alguns estudos têm ainda demonstrado de forma longitudinal redução do volume do encéfalo após TCE (Ross *et al.*, 2011).

Na escala mais utilizada para avaliar os pacientes com LAD, a escala Adams e Gennarelli (Adams *et al.*, 1989), os pacientes são divididos em 3 grupos: pacientes apenas com lesões nos hemisférios cerebrais como grupo 1, pacientes com lesões hemisféricas e também no corpo caloso como grupo 2 e pacientes também com lesões de tronco encefálico como grupo 3. Ainda permanece uma questão em aberto se o número de MH por si só, em vez da clássica e amplamente utilizada classificação de Adams e Genarelli (Adams *et al.*, 1989) poderia mostrar correlação com atrofia de SB.

A correta descrição das transformações que ocorrem no cérebro após o TCE tem importância no desenvolvimento de eventuais terapias neuroprotetoras. Numerosos estudos têm avaliado a eficácia de drogas neuroprotetoras que possam atuar nas lesões secundárias após o TCE (Loane *et al.*, 2015). A progesterona é um dos potenciais agentes neuroprotetores em estudo, tendo demonstrado em modelos animais capacidade de reduzir apoptose neuronal em TCE, atuando em diferentes vias metabólicas. Recentemente, dois promissores estudos multicêntricos fase 3 (estudo SyNAPSE e estudo ProTECT) falharam em demonstrar benefício de terapia

neuroprotetora em seres humanos (Zeng *et al.*, 2015). É notável, entretanto, que em ambos os estudos, o critério de seleção de amostra foi muito amplo, tendo sido baseado na Escala de Coma de Glasgow (ECG) de cada paciente. Este critério é extremamente inespecífico, e inclui pacientes com contusões hemorrágicas, tumefação cerebral, hematomas intraparenquimatosos, cada qual com seu processo fisiopatológico específico, como sendo parte de um único grupo. É hoje aceito que novos estudos devam ser mais seletivos nas suas amostras. Além disso, em ambos os casos, o desfecho em estudo foi bastante amplo, tendo sido baseado na sobrevivência do paciente e no Glasgow Outcome Scale (GOS). É recomendável avaliar desfechos mais específicos, sendo hoje uma preocupação da comunidade científica a pesquisa de biomarcadores, sejam bioquímicos, histológicos ou de imagem, que possam ser utilizados como desfechos intermediários de eventuais novos estudos clínicos de neuroproteção (Zeng *et al.*, 2015).

Nosso estudo corrobora a avaliação dinâmica da LAD e a busca por marcadores biológicos por neuroimagem da evolução das lesões secundárias da LAD. O presente estudo explora aspectos onde a literatura ainda não obteve uma clara resposta acerca do desfecho crônico após a LAD. Avaliando a carga lesional de forma estruturada e facilmente reprodutível, utilizando-se o que há de mais moderno para uso clínico na detecção da LAD, a sequência SWI em RM de 3,0T iremos descrever a dinâmica do processo de atrofia cerebral após o trauma e verificar se há ou não correlação entre a carga lesional e o grau de atrofia da substância branca utilizando métodos automatizados. De forma adicional, verificaremos se a carga lesional, por si só, ou se o grau de atrofia da substância branca têm correlação com testes neuropsicológicos. Realizaremos

tal avaliação de forma longitudinal e em 3 momentos de avaliação, o que busca contribuir com o entendimento de uma questão ainda em aberto na literatura: a dinâmica da atrofia que ocorre após um episódio de TCE nos casos onde a lesão fundamental é a LAD.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Primário

1. Verificar se a carga lesional, avaliada através do número de MH, tem correlação com a intensidade da redução do VSB após o trauma no intervalo entre o 2º e o 12º mês após o trauma.

2.2 Objetivos Secundários

2. Verificar se o número de MH mostra correlação com o grau de redução do VCT e dos VCC e VCS no intervalo entre o 2º e o 12º mês após o trauma.
3. Verificar se há correlação entre o grau de atrofia dos compartimentos encefálicos e os testes neuropsicológicos de função executiva através de teste de fluência verbal e memória (HVLT) e teste de atenção e execução (TMT).
4. Verificar se há correlação entre a carga lesional nos diferentes compartimentos encefálicos descritos segundo a escala MARS com testes neuropsicológicos de função atencional e executiva (TMT-A e TMT-B).

3. Revisão da Literatura

3.1 Aspectos históricos da LAD

O termo LAD é reservado para uma síndrome clínico-patológica onde após um TCE o paciente passa por um período de inconsciência, que pode ser ou não seguido de óbito, e que é caracterizado patologicamente por lesões axoniais generalizadas no hemisfério cerebral, cerebelo e tronco encefálico (Gentleman *et al.*, 1995). Esse processo patológico já vinha sendo descrito e estudado, mas foi em 1982, com estudos experimentais em macacos que Adams, Gennarelli e colaboradores introduziram o termo universalmente aceito como lesão axonal difusa (Adams *et al.*, 1982; Gennarelli *et al.*, 1982).

Gennarelli (Gennarelli *et al.*, 1982) publicou uma técnica experimental em primatas utilizando uma máquina de aceleração/desaceleração. Encontraram resultados idênticos aos da LAD previamente descrita em cadáveres humanos. Foram descritas lesões focais no corpo caloso e no tronco encefálico na sua região rostral e lesões microscópicas difusas nos axônios. Tal estudo foi a fonte da classificação mais clássica e mundialmente utilizada para classificar a LAD em 3 diferentes graus: no grau 1, foram classificados aqueles sujeitos que apresentam lesões microscópicas em axônios difusamente distribuídas, porém sem evidências de lesões focais no corpo caloso ou no tronco encefálico; no grau 2 foram incluídos os sujeitos que, somando-se àquelas lesões do grau 1 também apresentam lesões focais no corpo caloso; e no grau 3, somam-se às lesões grau 1 ou 2 as lesões no tronco encefálico. Observou-se que os sujeitos que sofreram LAD grau 1 apresentaram incapacidade moderada, aqueles com grau 2 sofreram incapacidade severa e os sujeitos que sofreram lesão grau 3 também tiveram incapacidade severa, por vezes com prolongado

período de coma seguido de óbito (Quadro 1). Tal estudo foi o primeiro a mostrar experimentalmente a ação das forças mecânicas de aceleração e desaceleração como responsáveis por estiramento e cisalhamento axonal. Ainda em 1982 Adams complementou os achados experimentais do grupo de Gennarelli, a partir da análise de cadáveres vítimas de TCE, onde descreveu lesões idênticas àsquelas descritas por Gennarelli em macacos (Adams *et al.*, 1982).

Quadro 1- Classificação patológica da LAD segundo Adams e Gennarelli

Classificação	Descrição
Grau 1	Lesão que acomete a substância branca lobar dos hemisférios cerebrais, de forma difusa.
Grau 2	Pacientes que apresentam as lesões descritas em 1 e ainda lesões no corpo caloso
Grau 3	Pacientes que apresenta as lesões do grau 2 e ainda lesões no tronco encefálico.

Quadro adaptado de Adams 1989.

A partir destes estudos, o termo LAD é consolidado para descrever a lesão com um espectro de severidade de moderado a grave, na qual o doente esteve inconsciente no momento do trauma, não apresentou intervalos de lucidez, podendo permanecer em estado vegetativo e até evoluir para óbito. Os estudos de imagem, sendo o método disponível na época TC, apresentavam achados bastante sutis ou mesmo ausentes. Passou-se a descrever a LAD como consequência de torção e cisalhamento axonal (Adams *et al.*, 1989). Ainda no final da década de 80 e início da década de 90 passou-se a observar que

os pacientes vítimas da LAD passavam, com o decorrer dos anos, a apresentar sinais indiretos de atrofia cerebral, notados como alargamento do sistema ventricular e alargamento de sulcos corticais (Adams *et al.*, 1989; Adams *et al.*, 1991; Mamere *et al.*, 2009). Passou-se a acreditar que a LAD resulta não apenas numa lesão mecânica no momento do trauma, mas também em algum processo neurodegenerativo secundário desencadeado pelo trauma inicial.

Foram Erb e Povlishock (Erb *et al.*, 1988) quem forneceram a contribuição mais importante para o entendimento do processo secundário de lesão desencadeado no momento do trauma. Estudando modelos de gatos onde eram realizadas concussões cerebrais com modelo hidrodinâmico, eles mostraram que a lesão axonal progride nas primeiras 12-24 horas após o trauma, com porosidades na membrana celular, desorganização da citoarquitetura axonal, com acúmulo de organela devido a congestão do fluxo axoplasmático e consequente formação de bulbos axonais, podendo então progredir para fragmentação axonal irreversível.

Parte dos neurônios que sofre lesão parcial e que não se fragmenta completamente progride para a recuperação funcional. Após os estudos de Povlishock, foi ainda demonstrado por outros grupos que tal recuperação pode ser completa, com restabelecimento da arquitetura celular normal, ou pode ser parcial ou ainda irregular, com persistência de axônios sem a devida cobertura de mielina, ou ainda com formação de áreas de hipermielinização ao longo dos axônios parcialmente lesados (Mierzwa *et al.*, 2015).

Embora a LAD como definida em termos clínicos e radiológicos corresponda a uma minoria de casos de TCE moderado e grave, estudos com cadáveres têm demonstrado que

o mesmo processo fisiopatológico de degeneração axonal secundária descrito na LAD está presente em quase todos os casos de TCE moderado e grave. Portanto, ao estudar o processo fisiopatológico da LAD estamos estudando um processo que ocorre em algum grau em quase a totalidade dos TCE moderados e graves (Armstrong *et al.*, 2016).

3.2 Epidemiologia da LAD

O TCE é um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo. Nos Estados Unidos da América (EUA), aproximadamente 235 mil hospitalizações não-fatais por TCE ocorrem anualmente (Finkelstein *et al.*, 2006) e próximo de 50 mil destas vítimas perde a vida (Corrigan *et al.*, 2010). Em 2000, verificou-se que além da perda de vidas, os custos causados pelo TCE foram de cerca de 406 bilhões de dólares, sendo que 80 bilhões foram devido ao tratamento medicamentoso e 326 bilhões devido perda de produtividade (Corso *et al.*, 2006). É estimado que 5,3 milhões de pessoas que residem nos EUA estão convivendo com sequelas de longo termo relacionadas a TCE, incluindo prejuízos cognitivos e psicológicos ((Cdc), 2013). Não há estatísticas consistentes acerca da incidência de TCE e o custo dele resultante no Brasil. Sabemos que acidentes automobilísticos são a principal causa de TCE (Corrigan *et al.*, 2010) no mundo. No Brasil, estima-se cerca de 200 mil feridos graves ao ano por acidentes de trânsito segundo as informações do DATASUS.

3.3 Fisiopatologia da LAD

As lesões cerebrais oriundas do TCE podem ser divididas em lesões focais e difusas. As lesões cerebrais focais são produzidas pelas forças de colisão que atuam causando a compressão do tecido diretamente abaixo do crânio no local de impacto (golpe) ou do tecido com localização oposta ao impacto (contra-golpe) (Andriessen *et al.*, 2010). A localização e gravidade da lesão determinam, em última análise, a gravidade da seqüela. São consideradas lesões focais: hematomas subdural e epidural, hematomas intraparenquimatosos e contusões hemorrágicas. Hemorragia subaracnóidea traumática pode ser um resultado de danos focais, mas também é muitas vezes observada na lesão vascular mais difusa.

O grupo das lesões cerebrais difusas envolve danos amplamente distribuídos: lesão de axônios, lesão vascular difusa, lesão hipóxico-isquêmica cerebral e inchaço (edema). O principal mecanismo de lesão responsável pela lesão difusa é a rápida aceleração-desaceleração da cabeça, como se vê, por exemplo, em acidentes automobilísticos com alta velocidade. As estruturas cerebrais são heterogêneas, tanto em termos de estabilidade de sua fixação ao restante do encéfalo e da sua fixação à caixa craniana, quanto em termos de consistência do tecido. Como resultado, durante o movimento da cabeça, diferentes partes do cérebro rotacionam a diferentes velocidades, causando cisalhamento.

Dentro do grupo de lesões difusas, a lesão axonal traumática multifocal ou clinicamente consagrada pelo nome de LAD é uma das mais importantes causas de sequelas neurológicas em doentes com TCE, sendo o mecanismo de lesão em 40-50% dos doentes com TCE que necessitam internação hospitalar (Meythaler *et al.*, 2001). É

considerada um dos tipos mais comuns de lesão neuronal primária em doentes com TCE moderado e grave (Adams *et al.*, 1977; Adams *et al.*, 1982; Gentry *et al.*, 1988), embora possa estar presente em um TCE inicialmente classificado como leve (Topal *et al.*, 2008). Estas lesões resultam do comprometimento da substância branca causado por forças rotacionais e/ou aceleração/desaceleração no parênquima encefálico que tensiona e lesa os axônios (Adams *et al.*, 1977; Adams *et al.*, 1982; Parizel *et al.*, 1998; Meythaler *et al.*, 2001). As lesões tendem a ser múltiplas, predominando nos locais de transição entre a substância branca/cinzenta, corpo caloso, hipocampo, no aspecto dorsolateral do tronco encefálico e no cerebelo (Gentry, 1994; Parizel *et al.*, 1998; Meythaler *et al.*, 2001). A direção do movimento é importante fator de gravidade no desenvolvimento da LAD. Movimentos látero-laterais têm maior incidência de lesões que movimentos ântero-posteriores (Yoganandan *et al.*, 2008).

Embora a LAD resulte em axoniotomia primária, este processo somente ocorre de modo imediato em áreas mais sujeitas às forças rotacionais descritas acima. Estudos em humanos detectaram lesões histológicas entre 4 a 6 horas da lesão (Reilly *et al.*, 2001), com predominância de axoniotomia secundária iniciando após 12 horas e pico entre o primeiro e o terceiro dia, podendo se estender por anos (Maxwell *et al.*, 1994; Meythaler, Jay M. *et al.*, 2001; Reilly *et al.*, 2001).

O processo de axoniotomia secundária ocorre devido a múltiplos processos simultâneos, incluindo porosidade traumática das membranas celulares, devido à permeabilização da barreira hematoencefálica, com consequente influxo intracelular de cálcio. Sabe-se ainda que ocorre lesão de microtúbulos com consequente desorganização do citoesqueleto do axônio, comprometendo o fluxo axoplasmático, com consequente

acúmulo de organelas em trânsito. Surge tumefação axonal, que pode progredir para formação de bulbos axonais (Cajal *et al.*, 1914; Maxwell *et al.*, 1997). Estudos recentes utilizando microdiálise cerebral, uma técnica invasiva para o monitoramento dinâmico de alterações metabólicas cerebrais em pacientes com TCE, têm mostrado que o líquido extracelular cerebral de pacientes com TCE contém elevadas concentrações de proteínas tau, neurofilamentos de cadeia leve e de cadeia pesada, todos os quais são normalmente proteínas citosólicas axonais (Marklund *et al.*, 2009). Pode então haver recuperação da estrutura celular com regeneração da morfologia e função axonal, ou alternativamente, pode haver lesão celular irreversível, que progride para axoniotmese secundária (Maxwell *et al.*, 1997; Magnoni *et al.*, 2015).

Após lesão axonal definitiva, os segmentos axonais distais sofrem degeneração Walleriana, com fragmentação da bainha de mielina e do cilindro axonal. O curso temporal deste processo é altamente variável, com início em cerca de 1 a 3 horas após o impacto, mas potencialmente persistindo por várias semanas a meses após o trauma (Maxwell *et al.*, 2003). No contexto de LAD, dados acerca do que ocorre no sítio distal após a desconexão axonal são ainda bastante esparsos e pouco conclusivos. Alguns estudos sugerem que o sítio distal possa, por mecanismos ainda pouco conhecidos, determinar a longo prazo uma reestruturação retrógrada do axônio lesado (Andriessen *et al.*, 2010). Estudos patológicos têm demonstrado que a bainha de mielina dos axônios lesados de forma definitiva torna-se fonte de processo inflamatório persistente, podendo colaborar para a disfunção de axônios viáveis em suas imediações (Armstrong *et al.*, 2016).

Ao mesmo tempo, o corpo celular cujo axônio foi seccionado passa por um período de disfunção celular que pode ou não resultar em apoptose (Singleton *et al.*, 2002).

Estes estudos corroboram o que se observa em alguns casos de TCE inicialmente classificados como leve (Topal *et al.*, 2008) e que pioram clinicamente ou que manifestam sequelas irreversíveis. Cerca de um terço dos doentes que evoluem ao óbito após um TCE falaram ou obedeceram a ordens antes de sua morte (Blumbergs *et al.*, 1989; Jones *et al.*, 1994), mesmo nos casos de LAD (Blumbergs *et al.*, 1989; Povlishock, 1992; Reilly, 2001), confirmando o evento da progressão dinâmica da lesão neuronal secundária (Povlishock, 1992; Gentleman *et al.*, 1995).

3.4 O quadro clínico da LAD dentro do contexto do TCE

O quadro clínico após o TCE é bastante variado. A depender da severidade do trauma e do tipo de lesões, os índices de mortalidade, as características clínicas, o curso temporal da recuperação e as funções afetadas variam em diferentes graus. Entretanto, há um padrão geral de recuperação que a maioria dos pacientes segue (Povlishock *et al.*, 2005). A primeira fase consiste em perda de consciência ou coma, que pode variar de alguns segundos a semanas. Após esta fase inicial de coma, pacientes com TCE grave podem passar por uma fase de estado vegetativo caracterizada por um ciclo de dia-noite, não obedecendo comandos ou conseguindo se comunicar. Segue-se uma segunda fase de recuperação, caracterizada por desorientação, distúrbio de memória e distúrbios comportamentais, referido como amnésia pós-traumática. Este período pode variar de minutos a semanas (Andriessen *et al.*, 2010). Tanto lesões focais como difusas podem seguir este padrão temporal de lesão e recuperação. Sabe-se que o padrão de evolução é mais previsível nas lesões difusas que nas focais (Katz *et al.*, 1994).

A terceira fase de recuperação é caracterizada por uma diversidade de distúrbios cognitivos, comportamentais, de humor e sensório-motores. Os lobos frontais e temporais, em geral, são as regiões do cérebro mais frequentemente afetadas, o que explica serem prejuízos na atenção, concentração, memória e funções executivas os déficits mais frequentes após o TCE (Bigler *et al.*, 2007). Persistência de sequelas motoras após TCE tem uma incidência bastante menor que a persistência de sequelas cognitivas e executivas.

Atualmente, já é reconhecido que a LAD é um importante fator de risco para a doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo de longo prazo. Placas beta-amilóide, uma característica da patologia de Alzheimer, foram identificadas na sequência de um único trauma em aproximadamente 30% dos pacientes com TCE (Jellinger *et al.*, 2004; Van Den Heuvel *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2010; Shively *et al.*, 2012).

As sequelas nessa fase crônica da LAD geralmente cursam com alterações funcionais globais, tanto cognitivas quanto motoras, sensitivas e autonômicas. De modo peculiar, as alterações neuropatológicas identificadas em estudos de necrópsias se correlacionam com os achados clínicos. Tais alterações neuropatológicas crônicas comumente estão representadas por lesões de axônios mielinizados em fibras de associações e regiões de decussação (Povlishock, 1992; Gentleman *et al.*, 1995).

É notável, no entanto, que embora a LAD geralmente provoque alterações clínicas, uma parte considerável dos pacientes não apresentem alterações nos estudos de TC ou de RM utilizando técnicas convencionais (Xiong *et al.*, 2014).

3.5 Os achados de TC na LAD

Na fase aguda do trauma, a TC é o método de escolha devido ao seu baixo custo, alta disponibilidade e fácil interpretação (Parizel *et al.*, 1998). Existe uma classificação tomográfica de TCE amplamente utilizada na atividade clínica e em artigos científicos, proposta por Marshall e al. em 1992 (Marshall *et al.*, 1992) (Quadro 2).

Quadro 2- Classificação Tomográfica de Marshall para o TCE

Classificação	Achados tomográficos
Lesão difusa I	Sem lesões detectáveis
Lesão difusa II	Cisternas estão presentes. Desvio da linha média de 0 a 5 mm e/ou lesões focais presentes; sem lesões focais > 25 cm ³ , pode incluir fragmentos ósseos ou corpos estranhos.
Lesão difusa III (<i>swelling</i>)	Cisternas reduzidas ou apagadas, desvio da linha média de 0 a 5 mm; sem lesão focal > 25 cm ³ .
Lesão difusa IV (desvio de linha média)	Desvio de linha média > 5 mm; sem lesões focais maiores que 25 cm ³ .
Lesão focal abordada	Qualquer lesão focal abordada cirurgicamente.
Lesão focal não abordada	Lesão focal maior que 25 cm ³ , não abordada cirurgicamente.

Quadro adaptado de Marshall, 1992.

Entretanto, enquanto muito útil para detectar e avaliar lesões focais, os achados tomográficos nos casos de LAD são extremamente sutis, geralmente classificados como

Marshall II ou III. Em muitos casos, apesar do quadro neurológico grave, a TC não tem achados positivos (Marshall I). Quando presentes, os achados mais característicos da TC são pequenas petéquias ou hemorragias de maiores dimensões (Figura 1). Entretanto, a sensibilidade da TC é baixa, pois apenas 20% das lesões relacionadas à LAD são hemorrágicas. E destas, muitas são bastante sutis e abaixo do limite de detecção da TC. Estudos demonstram que em 30% dos casos onde havia forte suspeita clínica de LAD com TC normal, RM de 1,5T conseguiu demonstrar lesões (Mittl *et al.*, 1994).

Figura 1- Achados tomográficos na LAD. O achado mais comum, quando presente, são pequenas microhemorragias (setas brancas) localizadas predominantemente na transição entre o córtex e a substância branca subcortical (A, B) e localizadas na transição entre núcleos profundos e substância branca profunda (C) e no corpo caloso (D). Este caso foi classificado como Marshall II.

3.6 Achados de RM na LAD

Os achados de RM podem ser divididos em achados decorrentes de lesões hemorrágicas e os decorrentes de lesões não hemorrágicas (Mittl *et al.*, 1994).

3.6.1 Achados na sequência de difusão

No momento agudo do trauma é possível detectar áreas de restrição difusional às moléculas de água (Figura 2). O achado de restrição difusional na LAD aguda pode estar relacionado à tumefação axonal, com desorganização do fluxo axoplasmático e consequente acúmulo de organelas e formação de bulbos axonais. Esta restrição difusional pode se resolver após alguns dias ou pode deixar alterações residuais na sequência *Fluid Attenuation Inversion Recovery* (FLAIR) (Liu *et al.*, 2014).

Figura 2- Achados na sequência de difusão na LAD. Imagens axiais ponderadas em difusão no quarto dia após TCE demonstram sinal hiperintenso (apontados pelas setas brancas) em locais tipicamente sujeitos a cisalhamento axonal. Podemos ver pequenos pontos de restrição difusional, confirmados no mapa dos coeficientes de difusão aparentes (ADC) na transição córtico-subcortical frontal esquerda (A), no esplênio do corpo caloso (B) e no pedúnculo cerebral esquerdo (C).

3.6.2 Achados nas sequências T2 e FLAIR

Podem-se detectar, no momento do trauma, lesões nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR, caracterizadas por hiperintensidade de sinal nos mesmos locais mais sujeitos ao cisalhamento traumático previamente descritos (Figura 3). Nestes locais, podem-se detectar focos de sinal hipointenso em T1 (Liu *et al.*, 2014). Tais achados são atribuíveis ao aumento de água tanto nos compartimentos intra quanto extracelulares, seja decorrente da tumefação axonal previamente descrita quanto decorrente do aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (Povlishock *et al.*, 1992; Parizel *et al.*, 1998).

Figura 3- Achados da sequência FLAIR na LAD. Mesmo caso da Figura 3 demonstra pequenas lesões caracterizadas por sinal hiperintenso em FLAIR nos mesmos locais onde previamente foi demonstrado haver edema citotóxico na sequência de difusão.

3.6.3 Achados nas sequências de susceptibilidade magnética

É nas sequências direcionadas à avaliação de efeitos de susceptibilidade magnética T2* e *susceptibility weighted imaging* (SWI) que as lesões da LAD são detectadas de forma mais exuberante. Tais sequências são as de escolha para a detecção das MH relacionadas à LAD (Luccichenti *et al.*, 2010).

Há diferenças acentuadas na detecção de MH com as sequências T2* e SWI (Luccichenti *et al.*, 2010). A sequência T2* foi durante muitos anos a sequência padrão para a avaliação de MH. Entretanto, a sequência ponderada em SWI é um método novo e de maior resolução espacial, que usa técnica gradiente eco tridimensional, com cortes finos e com compensação de fluxo nos três eixos. É portanto, extremamente sensível para a detecção de sangue extravascular (Chastain *et al.*, 2009). Estes efeitos são ainda maiores com a intensidade de campo superior (3,0T vs 1,5T). Há estudos que confirmam que SWI detecta lesões com maior sensibilidade que T2* e que aparelhos de 3,0T detectam cerca de o dobro do número de lesões que aparelhos 1,5 T utilizando a mesma técnica de imagem (SWI ou T2*) (Luccichenti *et al.*, 2010) (Figuras 4, 5 e 6).

A escolha do tipo de sequência, parâmetros de aquisição - como tempo de eco, potência do campo, espessura de corte, afetam as dimensões, número e clareza com que as lesões podem ser evidenciadas (Liu *et al.*, 2012). Isto representa uma clara fonte de heterogeneidade entre diferentes estudos, e pode limitar a comparação direta entre os seus resultados. Por exemplo, há estudos que sugerem que aumentar o campo de 1,5T para 3,0T aumenta a detecção de microhemorragias em 30% e há estudos que demonstram

aumento de detecção em 100% (Stehling *et al.*, 2008; Luccichenti *et al.*, 2010). Estudos ainda mais recentes com aparelhos com campo de 7,0T mostraram que este super alto campo pode melhorar ainda mais a detecção de MH, especialmente quando usada sequência SWI e com parâmetros de maior resolução (Moenninghoff *et al.*, 2015).

As MH aparecem nestas sequências SWI como pequenas lesões de sinal baixo, redondas e homogêneas. Isso porque a hemossiderina, um produto da degradação do heme, tem alta susceptibilidade magnética, comportando-se de forma paramagnética. Substâncias paramagnéticas como os resíduos de hemoglobina, quando posicionados no interior de um campo magnético se tornam elas mesmas magnetizadas, gerando um microcampo magnético de sentido igual ao campo principal da RM (chamado de B₀). Essa distorção do campo manifesta-se na imagem como um foco de ausência de sinal, ou hipossinal (Liu *et al.*, 2014).

Além das lesões petequiais puntiformes difusamente distribuídas na SB dos hemisférios cerebrais, são ainda observadas na LAD pequenas lesões lineares distribuídas primariamente na SB subcortical, de forma mais proeminente nas regiões parassagitais frontais e parietais. Este achado é também chamado de lesão vascular difusa (LVD), sendo um marcador da presença de lesão por cisalhamento axonal (LAD) (Kenney *et al.*, 2016). Ambas as lesões (LAD e LVD) compartilham o mesmo mecanismo biomecânico, e portanto, considera-se que avaliar a LVD é também avaliar a LAD, embora de forma indireta (Liu *et al.*, 2014).

Figura 4- Achados nas sequências T2* e SWI na LAD. Imagens axiais de aparelho de 1,5T ponderadas em T2* (A,B,C) e ponderadas em SWI (D,E,F), demonstrando múltiplos pequenos focos de microhemorragias localizados predominantemente nas interfaces córtico-subcorticais dos hemisférios cerebrais. Pode-se ver que há lesões claramente evidenciadas por ambas as técnicas (setas amarelas) e há lesões que são evidentes exclusivamente ou de forma muito mais clara na sequências SWI (setas brancas).

Figura 5- Aspectos da LAD na sequência T2* em campos de 1,5T e de 3,0T. Comparação entre imagens de RM axiais ponderadas em T2* em campo de 1,5T (A, B, C) e em campo de 3,0T (D, E, F). Pode-se ver que há lesões claramente evidenciadas por ambos os campos (Setas brancas) e há lesões que são evidentes exclusivamente ou de forma muito mais clara no campo de 3,0T (setas amarelas).

Figura 6- Aspectos da LAD na sequência SWI em campos de 1,5T e de 3,0T. Comparação entre imagens de RM axiais ponderadas em SWI em campo de 1,5T (A, B, C) e em campo de 3,0T (D, E, F). Pode-se ver que há lesões claramente evidenciadas por ambos os campos (Setas brancas) e há lesões que são evidentes exclusivamente ou de forma muito mais clara no campo de 3,0T (Setas amarelas).

Já é aceito que, se disponível, RM de 3,0T com sequências SWI pode ajudar a estabelecer o diagnóstico de LAD quando as sequências mais tradicionais no campo de 1,5T não o conseguirem (Liu *et al.*, 2014). A Figura 7 exemplifica a diferença, num mesmo paciente entre um exame realizado com técnica T2* em 1,5T (que é o mais amplamente disponível no Brasil) *versus* um exame com técnica SWI em campo de 3,0T (o maior campo já disponível para uso clínico no mundo).

Figura 7- Achados na sequência T2* em aparelho de 1,5T e em sequência SWI em aparelho de 3,0T. Comparação entre sequência T2* em campo de 1,5T (A) versus sequência SWI com projeção de intensidade mínima (MinIP) (B). Notar que em B são evidentes lesões em maior número que em A.

Ao revisar na literatura os estudos que de alguma forma avaliaram a carga lesional na LAD observa-se que a maioria destes estudos utilizaram a carga lesional em SWI para estabelecer comparações entre diferentes técnicas de imagem, pouco estudando acerca da importância da carga lesional para o desfecho do paciente, conforme pormenorizado no quadro 3. É interessante notar que foi descrito uma mudança dinâmica nas lesões. As lesões em difusão e FLAIR demonstram regressão parcial entre os primeiros dias após o trauma até 3 meses. Já as lesões em SWI tendem a aumentar de volume e confluir nos primeiros dias após a LAD, mas a partir daí se mantêm estáveis em número até cerca de 12 meses. Em alguns dos primeiros dias após o TCE elas podem transitoriamente reduzir de volume aparente em SWI devido a fases transitórias da degradação da hemoglobina.

Quadro 3- Tabulação dos artigos envolvendo avaliação de carga lesional em LAD

Autor, ano	Amostra	Técnica	Carga lesional	Tipo de estudo	Momentos do estudo	Principais achados imagem	Variável clínica observada	Correlações
Hamdeh, 2016	LAD (30)	SWI 1,5T	Adams Gennarelli Número	Longitudinal	7 dias 6 meses	Propôs classificação Adams e Gennarelli estendida	GOS	Apenas lesões em mesencéfalo e substantia nigra x GOS
Watanabe, 2016	LAD (3)	T2* 1,5T	Número	Longitudinal	2 h 2-6 dias 1-3 meses	Lesões reduzem volume semana 1 , aumentam depois de 1 mês	-	-
Toot, 2016	LAD (5)	SWI 3,0 T	Número	Longitudinal	1 dia 7 dias	Lesões aumentam volume e confluem	-	-
Tao, 2015	LAD (25)	SWI 1,5T	Número	Transversal	7 dias	SWI melhor que demais sequencias	ECG admissão	SWI x ECG
Moeninghoff, 2015	LAD (10)	SWI 1,5T 7,0T	Número	Transversal	22 meses	7,0 T mais sensível que 1,5T	-	-
Moen, 2012	LAD (58)	Brain Voyager 1,5T	Difusão FLAIR T2*	Longitudinal	7 dias 3 meses 12 meses	FLAIR e DWI diminuem até 3 meses T2* reduz após 12 meses	GOS	-GOS x T2* -GOS x FLAIR
Jing, 2011	LAD (28)	SWI, T2*, 1,5T	Número	transversal	20 dias	SWI demonstram mais lesões que T2*	ECG Duração coma	Numero x ECG / dias de coma /

LAD: Lesão axonal difusa; SWI: *susceptibility weighted imaging*; GOS: Glasgow Outcome Scale; ECG: Escala de coma de Glasgow

3.6.4 Achados de imagem na fase crônica da LAD e o uso de métodos automatizados de volumetria

A avaliação radiológica das consequências crônicas do TCE evoluiu de forma bastante pronunciada a partir do advento da TC a partir da década de 70 (Ross, D. E., 2011). Os estudos iniciais utilizaram técnicas de amostragem caso-controle, e consistentemente mostraram que o volume do cérebro é anormalmente pequeno após TCE, com ventrículos anormalmente grandes. Apesar disso, tais estudos seccionais não conseguiram fornecer evidências definitivas de que estava havendo atrofia ao longo do tempo após o trauma (Ross, David E., 2011). Outros estudos avaliaram pacientes também de forma caso-controle, mas em diferentes tempos após o TCE. Tais estudos forneceram mais evidências de que estaria havendo redução de volume de forma dinâmica e progressiva após o trauma (Mamere *et al.*, 2009). Entretanto, tais estudos não foram conduzidos de forma verdadeiramente longitudinal.

Alguns estudos verdadeiramente longitudinais estão disponíveis em pacientes com TCE. Em estudo com 21 pacientes com TCE leve (ECG 14-15), encontrou-se, nos pacientes com lesões detectáveis na RM inicial, atrofia do volume cerebral (VCT) total após 6 meses, demonstrado por aumento da relação ventrículo - parênquima cerebral, e tempo de resposta significativamente menor em tarefas teste (Hofman *et al.*, 2001).

Em outro estudo com 14 pacientes com TCE leve ou moderado houve redução percentual do volume cerebral (RPVC) de 4,2%, enquanto, em controles normais houve redução de volume de 1,5 %. Houve RPVC numa taxa de 7,3% ao ano nos pacientes com

LAD e de cerca de 2,3% ao ano no grupo controle (ambos os grupos com idade média entre 34 a 36 anos) (Mackenzie *et al.*, 2002).

Outro estudo longitudinal com dois momentos de avaliação e 30 pacientes encontrou grau de RPVC maior nos pacientes com TCE moderado e severo em relação aos controles normais (1,4% versus 0,1%). Este estudo não pormenorizou o tipo de lesão encontrada na imagem (Trivedi *et al.*, 2007).

Em estudo bastante seletivo utilizando 20 pacientes TCE cuja metodologia menciona exclusão de pacientes com lesões focais maiores que 25 cm³ foi encontrado redução do VSB, VSC e RPVC significativamente mais pronunciados nos pacientes com TCE do que nos controles. Este estudo usou dois pontos temporais de análise e correlacionou os achados com a carga lesional na sequência FLAIR, tendo encontrado correlação significativa entre o grau de atrofia após 8 meses do trauma com a carga lesional em FLAIR (Ding *et al.*, 2008). Este estudo é bastante interessante por ser um dos poucos cuja amostra foi seletiva para pacientes com LAD e sem contusões focais significativas. Entretanto, o primeiro exame foi realizado em média no sétimo dia após o TCE. É bastante difícil, portanto, separar a atrofia devido a axonotmese de efeitos relacionados à tumefação e edema cerebrais.

Outro estudo com 35 pacientes, todos com Escala de Coma de Glasgow (ECG) menor que 13, com lesão detectável nos exames de TC e RM, porém sem especificação do tipo de lesão, encontrou redução do VSB e VSC utilizando dois momentos de avaliação (Bendlin *et al.*, 2008).

Um estudo comparando pacientes com TCE moderado e grave, incluindo pacientes com lesões focais ou difusas comparou atrofia cerebral de forma indireta, através da análise

do aumento do volume de líquido e redução do volume do hipocampo em dois momentos, quando comparados a uma base normativa, tendo detectado aumento do volume líquido cerebral e atrofia hipocampal mais proeminente do que na base normativa no período subagudo e crônico pós-TCE (Ng *et al.*, 2008).

Em outro estudo que incluiu 24 pacientes com TCE grave, sem caracterização do tipo de lesão focal incluída, encontrou-se volume cerebral 8,4% menor entre pacientes do que entre controles no primeiro exame, com cerca de 3 meses após TCE, e uma subsequente redução de volume cerebral de cerca de 4,0% em um segundo exame após em média 242 dias do TCE (Sidaros *et al.*, 2009).

Num estudo com microdialise cerebral foi demonstrado que níveis elevados de lactato e piruvato detectados através de microdialise cerebral correlacionaram-se fortemente com atrofia dos lobos frontais após 6 meses do evento, tendo sido demonstrado atrofia de 12% do volume do lobo frontal entre estes 2 momentos de análise (Marcoux *et al.*, 2008).

Outro estudo com 32 pacientes com TCE grave, muitos dos quais com lesões focais, avaliados nas fases aguda e crônica, demonstrou redução de volume em todas as áreas do cérebro, com destaque para redução de volume dos lobos temporais (redução de cerca de 10%), e frontal (redução de cerca de 8,4%). Neste estudo foi encontrada correlação entre os locais de atrofia e hipometabolismo na tomografia por emissão de pósitrons (PET) da fase aguda.

Outro estudo com 25 pacientes com TCE categorizados por TC como Marshall I ou II e ECG pós-ressuscitação <13 avaliou pacientes com volumetria por RM aproximadamente no dia 1 e 7,9 meses (variação de 6-19 meses) após TCE Observou-se

redução de 5,8% no volume total da SB hemisférica cerebral e atrofia seletiva em várias regiões, como amígdalas, hipocampus, tálamos, corpo caloso, pre-cúneos, giro pós-centrais e paracentrais, lobos parietais e córtices frontais (Warner *et al.*, 2010).

Um artigo bastante interessante, publicado em 2014 demonstrou também redução do VCT e atrofia da SB em pacientes com TCE. Entretanto, um achado surpreendente deste estudo foi que, na média do grupo, observou-se aumento de VSC nos meses iniciais após o TCE. O artigo não consegue explicar a causa deste aumento inesperado do VSC, mas considera possível que o processo de gliose possa causar, de alguma forma, aumento de VSC (Ross *et al.*, 2014). Achado similar já havia sido relatado em estudo pregresso (Sidaros *et al.*, 2009).

Há ainda outros artigos na literatura confirmando os achados de redução de volume cerebral após TCE, porém todos com a mesma limitação de incluir num mesmo grupo pacientes com contusões focais e pacientes com LAD (Green *et al.*, 2014). É bastante interessante um estudo que comparou pacientes no intervalo entre 1 ano do trauma e após 9 anos do trauma, tendo sido observado uma marcada atrofia no período deste estudo (Tomaiuolo *et al.*, 2012), o que comprova que o TCE determina um processo degenerativo prolongado, mesmo vários anos após o evento traumático. Este estudo incluiu pacientes com TCE grave sem lesões macroscópicas detectáveis na RM.

Num artigo de revisão de 2011 acerca de estudos de volumetria em TCE, Ross *et al.*, concluíram que há evidências suficientes para afirmar que há atrofia cerebral após TCE. Entretanto, ainda não se sabe se a curva de atrofia após TCE sugere uma padrão linear, exponencial, ou mesmo se tem períodos de piora e de estabilização, sugerindo que seria adequado termos estudos com mais de um momento de avaliação. Também sugere que

seja adotada uma normalização para os intervalos de tempo entre os exames. Como o tempo entre os exames é extremamente variável entre os estudos e muitas vezes mesmo entre os pacientes dentro de um mesmo estudo, o autor sugere que em vez de atrofia normalizada por volume intracraniano, seja adotada em novos estudos a avaliação da atrofia comparada ao volume inicial do próprio encéfalo, corrigida para o período de um ano, calculando-se assim uma taxa de atrofia anual, que pode ser mais facilmente usada para futuras comparações (Ross *et al.*, 2011).

Há ainda alguns estudos recentes que utilizaram técnicas manuais de segmentação, com resultados congruentes com as técnicas automáticas de segmentação cortical. Em estudo com 55 pacientes com TCE, onde não foi especificado o tipo de lesão, apenas a severidade do trauma, incluídos pacientes com TCE leve, moderado e grave, foi encontrada atrofia do corpo caloso e de ambos os hipocampos em 96% dos pacientes entre 5 e 20 meses após o TCE (Green *et al.*, 2014).

Evidências recentes utilizando softwares de segmentação automática têm comparado o desempenho do software automático para detectar atrofia versus a análise tradicional do radiologista. O resultado foi que o uso do software permite detecção de atrofia comparando a segmentação de pacientes com TCE moderado ou grave com um grupo controle da Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) em 50% dos casos, enquanto a inspeção visual tradicional do radiologista encontrou atrofia em apenas 10% dos pacientes. Isto corrobora a necessidade de desenvolver ferramentas automatizadas adequadas para avaliar atrofia após TCE (Ross *et al.*, 2013).

Há um único estudo na literatura que avaliou pacientes com TCE longitudinalmente em mais que um momento. Este estudo, entretanto, incluiu pacientes com lesões focais e

difusas e os avaliou após 3 meses, 12 meses e após 4 anos do trauma. Encontrou taxas diferentes de atrofia/ano, sendo mais intensa no primeiro ano (2,8% de atrofia cerebral/ano) que no período do segundo ao quarto ano (1,1%). A taxa anual de atrofia entre os controles foi de cerca de 0,3% ao ano (Farbota *et al.*, 2012).

De todos os estudos que encontramos numa revisão do PubMed utilizando os termos *traumatic AND brain AND injury AND atrophy*, ou com os termos *traumatic AND axonal AND injury AND atrophy* não encontramos nenhum estudo que incluía exclusivamente pacientes com LAD e com três ou mais avaliações, que permitisse compreender de forma mais acurada a taxa de atrofia cerebral ao longo do tempo. Também não encontramos nenhum estudo correlacionando a carga lesional em SWI em equipamentos 3,0T, que é hoje o que há de mais acurado para detectar MH em uso clínico, com atrofia na fase crônica da LAD, conforme demonstrado no quadro 4.

O reconhecimento radiológico da LAD e o conhecimento de seus efeitos sobre o cérebro na fase crônica pode auxiliar no aumento da compreensão da síndrome clínica e pode também auxiliar a decidir as estratégias de tratamento, sendo recomendado pela literatura médica prosseguimento dos estudos deste campo.

Quadro 4- Tabulação dos artigos envolvendo avaliação longitudinal de volumes em TCE e LAD

Autor/ano	Amostra	Técnica	Carga lesional	Tipo de estudo	Momentos do estudo	Principais achados imagem	Variável clínica observada	Correlações
Ross, 2015	TCE (24)	Neuroquant 3,0T	-	longitudinal	6 meses 14 meses	↓ VCT x ADNI	-	-Neuroquant detecta atrofia melhor que radiologista
Ross, 2014	LAD (26)	Neuroquant 3,0T	-	Longitudinal e Transversal	0 a 7 anos intervalo de 0,6 anos entre RMs	↓ VCT ↑ VSC ↑ volume tronco+ núcleos profundos	-	-
Brezova, 2014	TCE (37) LAD 40% LAD	Neuroquant 1,5T	Graus I, II ou III	Longitudinal	Dias 3 meses 12 meses	↓ 0 - 3 meses VSCC. ↓ VSB 0 - 3 m < 3- 12m. > ↓ VCT 0-3 meses que 3-12 meses	GOS	-ECG x ↓ VSB -VSC, Vol. hipocampal foram preditores de GOS aos 12 meses.
Farbotta, 2012	TCE (17) LAD(4)	VBM 3,0 T	-	Longitudinal	2 meses 1 ano 4 anos	↓ VCT	TMT; COWAT; WRAT-III; WAIS-III	- TMT-A x atrofia tronco e cerebelo - TMT-B x atrofia frontal
Irimia, 2011	TCE (3)	3DSLICER 3,0T	SWI	longitudinal	dias x meses	↓ VCT ↓ volume de contusões	-	-
Warner, 2010	LAD (25)	FreeSurfer 3,0T	-	longitudinal	1 dia 8 meses	↓ VCT NS VSC ↓ VSB ROIs	GOS	↓ VCT x GOS ↓ VSB x GOS ↓ ROIs x GOS
Xu, 2010	TCE (32)	Image J 1,5T	Vol. Contusões LAD	longitudinal	8 dias 125 dias	↓ VCT ↓ VSC ↓ VSB	GOS	-NS: GOS x atrofia -OBS: VSC e VCT > pacientes x controles fase aguda
Ding, 2008	LAD (20)	SIENAX 3,0T	FLAIR	longitudinal	7 dias 8 meses	↓ VCT ↓ VSC ↓ VSB	FSE GOS	-FSE x ↓ volumes -FSE x FLAIR -VCT x FLAIR
Bendlin, 2008	TCE (46)	VBM 3,0T	-	longitudinal	2 meses 1 ano	↓ VSC x controles ↓ VSB x controles	ECG, MPCS	-ECG x ROIs de SB e de SC -NS volumes x MPCS
Sidaros, 2009	TCE (20)	SIENAX 1,5T	-	longitudinal	1 mês 12 meses	↓ VCT (especialmente tronco, núcleos profundos)	FIM GOS	
Trivedi, 2007	TCE (37)	SIENA 1,5T	-	longitudinal	79 dias 409 dias	↓ VCT	GOS	VCT x GOS VCT x FIM

TCE: Traumatismo crânio-encefálico; LAD: Lesão axonal difusa; VBM: *Voxel Based Morfometry*
 FSE: *Functional Status Examination*; FIM: *Functional Independence Measure*; GOS: Glasgow Outcome Scale; VCT: Volume cerebral total; SCT: Volume Substância cinzenta total; SBT: Volume substância branca total; MPCS: Memory Principal Component Score; ROI: *Region of interest*

4. Métodos

4.1 Caracterização do Estudo

Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo, observacional, baseado na comparação da análise quantitativa das imagens de RM dentro de um grupo de pacientes com TCE moderado e grave com diagnóstico final de LAD comparando a evolução radiológica com os achados do primeiro exame.

O estudo foi desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), envolvendo os departamentos de Radiologia e Neurologia. Foram incluídos pacientes adultos de ambos sexos, com diagnóstico clínico e por imagem de lesão encefálica difusa decorrente de causa externa identificada, admitidos na Instituição, tendo sido incluídos no estudo após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (ANEXO A), no período entre outubro de 2010 e março de 2013. O presente projeto foi aprovado pela comissão de ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (ANEXO B).

Os parâmetros clínicos foram coletados por médicos neurocirurgiões e pela equipe de neuropsicologia do Serviço de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foi realizada avaliação neuropsicológica na segunda visita, cerca de 6 meses após TCE, e na visita final, cerca de 12 meses após TCE, onde foram aplicados testes para avaliação de QI, testes de raciocínio não verbal (teste TMT) e teste de memória operacional (HVLT).

Os pacientes foram encaminhados para realizar RM no mesmo dia das consultas clínicas e neuropsicológicas, tentando-se agendar tais avaliações o

mais próximo possível dos períodos de 2, 6 e 12 meses após o trauma. Quando não fosse possível realizar o exame de RM no mesmo dia da avaliação neuropsicológica, ele foi agendado dentro de um intervalo de 7 dias da mesma. Todos os exames de imagem foram acompanhados pelo pesquisador radiologista autor da tese (FSF), especializado em neuroimagem.

4.2 População do Estudo

Somente os pacientes com diagnóstico clínico e tomográfico de LAD foram incluídos. Esses pacientes foram examinados por TC no momento do trauma como parte da rotina habitual da sua assistência. Foram selecionados os pacientes com TC classificados como Marshall I, II ou III. Foram excluídos pacientes com contusões maiores de 10 cm³, com desvio da linha média maior que 0,5 cm, e com presença de coleção extra-axial com efeito compressivo sobre a superfície do cérebro.

- **Critérios de Inclusão:**

1. Pacientes adultos (idade maior 18 anos) com lesão encefálica difusa identificada clinicamente no momento do trauma;
2. Inconsciência imediata e prolongada documentada decorrente de evento traumático, sem outra causa senão a lesão encefálica primária;
3. Escala de Coma de Glasgow na admissão entre 3 e 12;

4. Diagnóstico pela TC cranioencefálica classificada pela pior imagem entre todos os exames realizados na fase aguda, de LAD traumática caracterizada por hemorragias puntiformes menores que 10 mm de diâmetro na transição entre as substâncias cinzenta e branca nos hemisférios cerebrais, gânglios basais, corpo caloso, porção superior do tronco encefálico, ou uma combinação das acima;
5. Ausência de déficits neurológicos que interferissem na aplicação da avaliação clínica e neuropsicológica;
6. Habilidade de compreender e seguir instruções em português.

- **Critérios de exclusão**

1. Tratamento cirúrgico craniano prévio;
2. Hipoxemia ($pO_2 < 60\%$ ou Saturação de $O_2 < 90\%$ por mais de 5 minutos) documentada como causa do coma na fase aguda;
3. Parada cardíaca ou respiratória documentada;
4. Comprometimento cognitivo e/ou motor limitantes para os testes aplicados;
5. Uso de medicação psicotrópica que limitasse a aplicação dos testes escolhidos;
6. Não ter definido o dia do diagnóstico de lesão encefálica traumática;
7. Próteses metálicas não compatíveis com o campo magnético;
8. Perda do seguimento durante o período de estudo.

9. Pacientes cujas imagens apresentavam artefatos de movimentação incompatíveis com a análise automatizada.

4.3 Procedimentos

Após a assinatura do TCLE aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa do HCFMUSP, os pacientes foram avaliados em três momentos:

1) Fase 1 – aproximadamente 2 meses após o TCE. Os pacientes foram atendidos no ambulatório de trauma do Serviço de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e foram submetidos a avaliação clínica pelo neurocirurgião. Neste momento foram colhidos dados do prontuário acerca do episódio agudo do trauma. Após esta avaliação, os pacientes foram encaminhados ao Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para realização do primeiro exame de RM.

2) Fase 2 – aproximadamente 6 meses após o TCE. Os pacientes foram atendidos no ambulatório de trauma da Disciplina de Neurocirurgia do Departamento de Neurologia e passaram por avaliação clínica pelo médico neurocirurgião, seguido de avaliação neuropsicológica. Após, os pacientes foram encaminhados ao Instituto de Radiologia para realização do segundo exame de RM.

3) Fase 3 – aproximadamente 12 meses após o TCE. Os pacientes foram atendidos no ambulatório de trauma da Disciplina de Neurocirurgia do Departamento de Neurologia e passaram por avaliação clínica pelo médico

neurocirurgião, seguido de avaliação neuropsicológica. Após, os pacientes foram encaminhados ao Instituto de Radiologia para realização do terceiro exame de RM.

O tempo médio de trauma para o exame de RM foi de 51 dias (± 25 dias) na primeira fase, 186 (± 32 dias) na segunda fase, 364 dias (± 17 dias), na terceira fase.

4.3.1 Avaliação clínica

As informações sobre os dados demográficos e quadro clínico dos indivíduos foram coletadas seguindo o Protocolo Clínico Pré-Estabelecido (ANEXO C). Todos os indivíduos foram submetidos à anamnese e exame físico pelo médico neurocirurgião, sendo o exame neurológico realizado seguindo a rotina do ambulatório de trauma do HC-FMUSP. Foram coletadas informações sobre: a) mecanismo de trauma, b) modalidade de transporte até o hospital, c) ECG na admissão, d) grau de escolaridade, e) uso de medicamentos, f) tempo entre o trauma e a admissão hospitalar, g) gravidade do trauma.

4.3.2 Avaliação por imagem

Os exames de RM de crânio foram realizados com bobina de prótons (1H) de cabeça de 8 canais, em aparelho de 3,0T (Intera Achieva, PHILIPS Healthcare, Best, The Netherlands), obtido pelo programa CInAPCe da FAPESP

(Processo 05/56447-7).

Para as análises propostas neste estudo, foram utilizadas:

- Sequência 3D ponderada em T1, com a técnica *Fast Field Echo* (3DT1-FFE), adquirida no plano sagital, e utilizando os seguintes parâmetros: tempo de eco (TE) / tempo de repetição (TR)= 2,7 / 6,2 ms; tempo de inversão (TI)= 700 ms; FOV= 240 x 240 x 180 mm; matriz= 240 x 240; resolução do voxel= 1 mm³ (isométrico); duração média de aquisição: 4 min 13 s.
- Sequência SWI adquirida no plano sagital com técnica *Principles of Echo Shifting with a Train of Observations* (PRESTO) 3D-T1FFE com os seguintes parâmetros: tempo de eco (TE) / tempo de repetição (TR)= 29/22ms; FOV: 220mm x 182 mm; matriz = 224 x 224; Tamanho do voxel 0,67 mm x 0,67 mm x 1,0 mm; *Flip Angle*=10; *SENSE*=2(R-L); duração média de aquisição: 3 min 14s.

4.3.2.1 Processamento e Segmentação das Imagens 3D Ponderadas em T1

As imagens volumétricas de alta resolução ponderadas em 3DT1-FFE foram pós-processadas com a utilização do software FreeSurfer v5.1.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Este software permite realizar segmentações cerebrais de alta qualidade, baseadas no corregristo e comparação das imagens a modelos anatômicos populacionais e também na

classificação do voxel pela localização num modelo pré-estabelecido e pela intensidade do sinal (Fischl, Salat, *et al.*, 2004; Desikan *et al.*, 2006).

A cadeia de processamento do FreeSurfer v5.1.0 inclui a extração das partes moles e ósseas periencefálicas, isolando o tecido neural das estruturas adjacentes (Figura 8). É em seguida realizada a segmentação cortical baseada nas superfícies cerebrais, classificando as superfícies piais (na interface entre o córtex e o espaço liquórico) e subcortical (na interface entre as substâncias branca e cinzenta) (Fischl e Dale, 2000), e uma segmentação subcortical, baseada na segmentação volumétrica (Fischl *et al.*, 2002) (Figura 9). É realizada a seguir a classificação das regiões corticais e subcorticais, baseada em atlas anatômicos pré-estabelecidos (Fischl *et al.*, 2004) (Figura 10).

Figura 8- Etapa do processamento FreeSurfer com a segmentação entre substância branca e cinzenta. A figura demonstra o encéfalo representado de forma isolada após a retirada das partes moles e ósseas periencefálicas. Segmentação inicial de córtex e substância cinzenta a partir de reconstrução volumétrica, com identificação de superfícies piais e interface córtico-subcortical.

Figura 9- Etapa do processamento FreeSurfer demonstrando a segmentação de núcleos profundos de substância cinzenta, das formações hipocâmpais e do cerebelo. A e B, imagens demonstrando a identificação de núcleos profundos de substância cinzenta, bem como a identificação das formações hipocâmpais e do cerebelo.

Figura 10- Etapa do processamento FreeSurfer demonstrando a segmentação dos diferentes giros na superfície cortical e na superfície da substância branca correspondente. A e B, imagens demonstrando a segmentação e identificação dos diferentes giros corticais, representados em A numa superfície pial do encéfalo e em B numa reconstrução da superfície da interface córtex-substância branca.

A reconstrução e a segmentação das superfícies corticais seguem diversos passos. Primeiramente, o crânio é extraído, e o volume do cérebro resultante é reclassificado em substância cinzenta e branca. Os hemisférios cerebrais são divididos baseados nas localizações esperadas do corpo caloso e dos pontos do atlas de Talairach, bem como em algoritmos matemáticos que calculam a forma esperada dessas estruturas. Uma superfície subcortical é inicialmente calculada com base na máscara de substância branca anteriormente calculada. A superfície pial é estimada e alinhada à superfície subcortical, e a espessura cortical de cada localização é calculada a partir da menor distância entre os pontos das duas superfícies (Fischl *et al.*, 2000). Os volumes são inflados e registrados em um mapa esférico segmentado baseado nos padrões de giros e sulcos médios de uma população humana representativa, e a espessura cortical de cada segmento segue a classificação desses atlas (Fischl *et al.*, 2000; Fischl, Van Der Kouwe, *et al.*, 2004).

A segmentação volumétrica subcortical é baseada em dois parâmetros: na localização estimada no atlas de Talairach e na intensidade de sinal dos vóxeis (Fischl *et al.*, 2002). Por essas classificações são diferenciadas as estruturas da substância cinzenta profunda e da substância branca e também são identificadas hipointensidades da substância branca que, em indivíduos saudáveis podem corresponder, mais provavelmente, a espaços perivasculares ou diminutos focos de gliose, e no grupo de pacientes, no caso da LAD, são compatíveis com focos de MH. Deste modo, pudemos avaliar o VCT, o VSB, o VCC e o VCS.

A reconstrução e a segmentação automática de cada indivíduo foram checadas visualmente e, em caso de erros na segmentação, foram editadas e reprocessadas, seguindo as instruções preconizadas no software FreeSurfer v5.1.0.

Devido ao desenho longitudinal de nosso estudo, foi ainda realizada uma avaliação longitudinal de cada paciente. O processamento longitudinal do FreeSurfer é realizado após a análise individual de cada indivíduo e em cada ponto temporal (Reuter *et al.*, 2012). Nesse processamento é criado um modelo único para cada paciente a partir de informações dos três exames sequenciais de RM. Num segundo passo, cada exame é registrado, vértice a vértice, neste *template* único. Assim, pode ser realizado um alinhamento entre os três exames de cada paciente, tendo sido já realizado um registro dos cérebros dos 3 momentos entre si (Figura 11) (Reuter *et al.*, 2012).

Figura 11- Etapa do processamento FreeSurfer demonstrando o **processamento longitudinal**. A imagem demonstra o processamento longitudinal, onde é realizado o registro de cada um dos 3 volumes num modelo único que está registrado ponto a ponto nos 3 exames originais. Este modelo único é uma média dos outros 3 exames, e é utilizado para os cálculos longitudinais com avaliação co-registrada ponto a ponto.

O método aqui utilizado pelo software FreeSurfer garante consistência entre os exames, pois leva em consideração na sua análise variações na intensidade de sinal da imagem entre os exames, detecta distorções da imagem devido a alterações sutis do campo magnético, e consegue detectar as regiões aberrantes ou atípicas, conseguindo realizar uma análise longitudinal mais robusta e mais acurada que outros softwares disponíveis como o *functional magnetic resonance imaging of the brain software library* (FSL) e o *statistical parametric mapping* (SPM), duas ferramentas amplamente utilizadas em pesquisas de volumetria cerebral seriada (Reuter *et al.*, 2012).

Para fins de quantificação, as MH, que se apresentam hipointensas em T1, foram incluídas dentro do volume total da substância branca (Figura 12).

Figura 12- Achados na LAD em sequências T1, SWI e resultado da segmentação automática. A e D, imagens de ponderação T1 obtidas para segmentação automática. Pequenas lesões hipointensas podem ser identificadas (setas brancas). Estas mesmas lesões são identificadas na sequência SWI MinIP com maior contraste. (imagens B e E). Figuras C e F mostram o produto da segmentação automática realizada pelo software FreeSurfer. Observar que todas as lesões identificadas nas sequências T1 e SWI foram incluídas no interior da substância branca e computadas como tal.

4.3.2.2 Quantificação da carga lesional segundo as imagens SWI

As imagens de SWI foram avaliadas na workstation *Extended Workplace Plus* (Philips, Best, Netherlands). Foi utilizada uma tabela para quantificação das lesões chamada "*Microbleeding Anatomical Rating Scale*" (MARS) (Escala Anatômica de Avaliação de Micro-hemorragias) (Gregoire *et al.*,

2009) (Figura 13). Esta escala foi descrita como um instrumento de fácil utilização e de alta reprodutibilidade para a quantificação de MH (Gregoire *et al.*, 2009). Foi realizada contagem a partir de inspeção visual das imagens, onde cada lesão computada era marcada com um círculo. O uso desta escala agrega sistematização e reprodutibilidade na contagem das MH.

	DIREITA	ESQUERDA	Definitivo		Possível	
			D	E	D	E
Tronco encefálico (T)						
Cerebelo (C)						
Gânglios basais (Gb)						
Tálamo (Ta)						
Cápsula Interna (Ci)						
Cápsula Externa (Ce)						
Corpo Caloso (Cc)						
Substância Branca Periventricular (SP)						
Frontal (F)						
Parietal (P)						
Temporal (Te)						
Occipital (O)						
Insula (I)						
TOTAIS

* Traduzido e adaptado de Gregoire *et al*, 2009.

Figura 13- Escala MARS*. Esta figura demonstra as áreas anatômicas pré-estabelecidas que foram utilizadas na contagem da carga lesional utilizando a sequência SWI.

4.3.3 Avaliação neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica (NP) foi realizada por neuropsicóloga (ALZ) no próprio ambulatório de neurocirurgia após consulta com neurocirurgião. Foi utilizado um teste de função executiva através do teste de *Trail Making A e B* e os teste de fluência verbal e memória HVLT. Estes testes foram selecionados conjuntamente com a neuropsicóloga envolvida no estudo por serem testes já utilizados em estudos pregressos de trauma. Optamos por utilizar o escore bruto de cada teste, e não o percentil em relação à população, seguindo a metodologia já executada em estudos pregressos da literatura onde o objetivo é comparar o indivíduo consigo mesmo em dois ou mais momentos distintos (Strangman *et al.*, 2010; O'neil-Pirozzi *et al.*, 2012; Strangman *et al.*, 2012; Martin *et al.*, 2016).

- *Trail Making Test (Partes A e B):*

Envolve triagem visual e atenção concentrada. Na forma A (TMT-A) o sujeito deve conectar com linhas círculos numerados numa sequência crescente. Na forma B (TMT-B) envolve atenção alternada, o sujeito deve traçar linhas conectando alternadamente círculos com números e círculos com letra em uma sequência crescente e ordenada. Enquanto a primeira parte envolve busca visual simples e velocidade motora, a segunda parte demanda busca visual complexa em função da alternância de estímulos, envolvendo então desempenho das funções executivas.

Este teste exige, portanto, que o sujeito conecte traçando linhas de lápis, 25 números circulados dispostos aleatoriamente em uma página na ordem correta (Parte A) e 25 números e letras também circuladas em ordem alternada (Parte B) (Reitan, 1955; Heilbronner *et al.*, 1991).

A pontuação é expressa em termos de tempo, em segundos, necessário para a realização de cada uma das duas partes do teste (TMT A e B). Ambas as partes necessitam de rastreamento perceptual de uma sequência e desempenho rápido, mas a parte B também exige atenção dividida. É imposto um limite de tempo de 5 min (300 s) na parte B para reduzir o tempo de teste e a frustração do paciente. Os pacientes que não conseguem completar a parte B dentro de 5 min é atribuído um tempo de 300 s. O procedimento padrão inclui exercícios práticos para as partes A e B. Exemplos de formulários utilizados para este teste NP podem ser encontrados no ANEXO D.

- *Hopkins Verbal Learning Test (HVLT):*

Consiste num teste de fluência verbal e memória episódica verbal de evocação imediata (HVLT-I), tardia (HVLT-T) e um posterior reconhecimento (HVLT-R). O teste é composto de uma lista contendo 12 palavras. Após a leitura da lista pelo examinador, é imediatamente solicitado ao paciente que repita o maior número possível de palavras que conseguir, em qualquer ordem (HVLT-I). Mesmo procedimento é repetido mais duas vezes e após 25 minutos é solicitada evocação tardia (HVLT-T) o reconhecimento (HVLT-R) das palavras previamente aprendidas dentro de um grupo de palavras confundidoras (Brandt,

et al., 1991). Exemplos de formulários utilizados para este teste neuropsicológico podem ser encontradas no ANEXO E.

4.4 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas em software IBM-SSPM *Statistics* versão 17.0. a análise foi realizada pelo pesquisador responsável, e posteriormente revisados por profissional em estatística (MHT), com 12 anos de experiência.

4.4.1 Estatística descritiva

Foi verificada a normalidade da distribuição dos dados amostrais com o teste Kolmogorov-Smirnov. A carga lesional total, os volumes de cada compartimento encefálico e os resultados de testes NP apresentaram distribuição normal. Já o número de lesões por sítio anatômico segundo a tabela MARS não apresentou distribuição normal, exceto nos lobos frontal e temporal.

4.4.2 Análise estatística da variação do volume de cada compartimento encefálico avaliado

Para verificar se houve mudança de volume nos compartimentos cerebrais avaliados (VSB, VCT, VCC, VCS) foi realizado o teste de Friedman, pois os mesmos indivíduos foram avaliados em três momentos. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

4.4.3 Análise estatística da correlação entre a carga lesional e a redução de volume dos compartimentos encefálicos

Para avaliar as correlações entre as cargas lesionais em SWI e os volumes da substância branca, foi utilizado o teste de Pearson, com $p < 0,05$ considerado significativo, e os valores entre 0,5 e 0,1, como tendências. O mesmo teste foi utilizado também para avaliar a correlação entre carga lesional e atrofia cerebral total, entre carga lesional e atrofia cortical, entre carga lesional e atrofia da substância cinzenta subcortical.

4.4.4 Análise estatística da variação do escore dos testes TMT-A e TMT-B nos 2 momentos de avaliação e dos escores dos testes HVLT-I, HVLT-T e HVLT-R nos 2 momentos de avaliação

Foi utilizado o teste t para amostras independentes. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

4.4.5 Análise estatística da correlação entre testes neuropsicológicos TMT-A e TMT-B com a carga lesional, com a atrofia cerebral total, com a atrofia da substância branca e com a atrofia da substância cinzenta cortical

Para avaliar as correlações entre os resultados dos testes TMT-A e TMT-B obtidos na avaliação com 6 meses após trauma e com 12 meses após trauma com a carga lesional avaliada na sequência SWI e com o grau de atrofia do cérebro total, da substância branca e da substância cinzenta cortical, foi utilizado o teste de Pearson, com $p < 0,05$, considerado significativo, e os valores entre 0,05 e 0,1, como tendências.

4.4.6 Análise estatística da correlação entre a carga lesional por sítio anatômico conforme especificado na tabela MARS e os testes neuropsicológicos TMT-A e TMT-B

Para avaliar as correlações entre os resultados da carga lesional em cada um dos sítios anatômicos especificados na tabela MARS com os testes TMT-A e TMT-B obtidos na avaliação com 6 meses após trauma e com 12 meses após trauma foi utilizado o teste de Spearman (pois a distribuição da amostra não foi normal), com $p < 0,05$, considerado significativo, e os valores entre 0,05 e 0,1, como tendências, exceto para os lobos frontais e temporais, onde foi utilizado o teste de correlação de Pearson (pois distribuição da amostra foi normal).

4.4.7 Análise estatística da correlação entre testes NP HVLT-I, HVLT-T e HVLT-R com a carga lesional, com a atrofia cerebral total e com a atrofia da substância branca e a atrofia da substância cinzenta cortical

Para avaliar as correlações entre os resultados dos testes HVLT-I, HVLT-T e HVLT-R obtidos na avaliação com 6 meses após trauma e com 12 meses após trauma com a carga lesional avaliada na sequência SWI e com o

grau de atrofia do cérebro total, da substância branca e da substância cinzenta cortical, foi utilizado o teste de Pearson, com $p < 0,05$, considerado significativo, e os valores entre 0,05 e 0,1, como tendências.

5. Resultados

5.1 Participantes

De 225 pacientes com TCE moderado e grave selecionados clinicamente a partir de nossa unidade de emergência durante o período do estudo, apenas 38 preencheram os critérios de inclusão após avaliação clínica e tomográfica. Um grupo de 186 pacientes foram excluídos porque não preencheram critérios clínicos de LAD ou porque não preencheram os critérios radiológicos de inclusão determinados pelo nosso estudo, sendo as principais causas de exclusão na avaliação tomográfica hematomas intra ou extra-axiais e contusões cerebrais maiores do que 10 cm³. Quinze pacientes que se submeteram ao primeiro exame de RM tiveram que ser excluídos do estudo. Essas exclusões foram relacionadas a perda do seguimento (n = 7), achados de RM que não cumpriam os critérios de inclusão, como contusões maiores que o volume tolerado nos critérios de inclusão ou como acidentes vasculares (n = 5), morte (n = 1), ou desenvolvimento de uma coleção compressiva de fluido extra-axial (n = 1), ou por causa de segmentação incorreta das substâncias branca e cinzenta pelo software FreeSurfer durante o processo automatizado (n=1) (Figura 14).

Conseguiram completar as 3 avaliações por RM 24 indivíduos (20 do sexo masculino com idade média = 28 anos $\pm$ 13 anos), com uma história de LAD em TCE moderado ou grave (escore GCS < 13). Não conseguiram realizar as 2 avaliações neuropsicológicas 2 pacientes. Foram incluídos 18 pacientes com TCE grave com GCS 3 a 8, e 6 pacientes com trauma craniano moderado (GCS - 9 a 12). A média do intervalo entre o trauma e a entrada do hospital foi de 38

minutos (intervalo de 20 a 55 minutos). Dezesesseis pacientes sofreram acidentes de moto, cinco sofreram acidente de carro, dois pacientes foram atropelados por um carro e um era uma vítima de agressão.

Figura 14- Organograma geral do estudo, demonstrando os pacientes excluídos ao longo do curso do estudo.

Os dados demográficos de nossos pacientes podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1- Dados demográficos e clínicos dos pacientes

Idade média	28 anos (DP 13 anos, intervalo 18 - 70 anos)
Sexo	Masculino=20, Feminino=4
Mecanismo de trauma	Acidente de carro (5) Acidente de moto (16) Atropelamento (2) Agressão (1)
Escolaridade	10,9 anos (DP 2,8 anos)
Gravidade do trauma	6 Moderado (ECG 9-13) 18 Grave ECG (3-8)
Transporte ao hospital	Ambulância (18) Helicóptero (6)
Intervalo entre TCE e hospitalização	38,3 minutos (DP 16,5 minutos)

5.2 Resultados da Segmentação Automática pelo FreeSurfer

5.2.1 Volume de Substância Branca dos Hemisférios Cerebrais

O volume médio de substância branca somada de ambos os hemisférios cerebrais foi de 456.614 (DP 49.894) mm³ no primeiro exame, 452.259 (DP 49.629) mm³ no segundo exame e 437.957 (DP 48.388) mm³ no terceiro exame. A amostra teve distribuição normal.

Não houve uma redução significativa de volume de substância branca entre o primeiro e segundo exame. Houve uma redução significativa de volume de

substância branca entre o segundo e terceiro exame e entre o primeiro e o terceiro exame. Observamos redução média de 1,0 % (DP 1,1) entre o primeiro e o segundo exame e de 4,0 % (DP 2,3) entre o primeiro e o terceiro exame (Figura 15).

Figura 15- Média do volume da substância branca dos pacientes nos três exames de RM analisados pelo FreeSurfer

Esta figura demonstra o volume de substância branca dos 3 exames (mm^3) do conjunto de 24 pacientes no primeiro, no segundo e terceiro exames, mostrado como soma de ambos os hemisférios cerebrais, representadas em medianas, quartis, mínimos e máximos para cada variável. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) nos intervalos entre os exames 2 e 3 e entre os exames 1 e 3.

5.2.2 Volume Cerebral Total

O volume médio da soma de ambos os hemisférios cerebrais foi de 1.100.260,6 (DP 109.460,2) mm^3 no primeiro exame, de 1.099.016,9 (DP 111.355,7) mm^3 no segundo exame e de 1.079.359,0 (DP 109.560,0) mm^3 no terceiro exame. A amostra teve distribuição normal.

Houve uma redução não significativa de volume cerebral total entre o primeiro e o segundo exame, de 0,1% (DP 1,3). Houve redução significativa de volume cerebral total entre o segundo e o terceiro exames de 1,8% (DP 1,4) e entre o primeiro e o terceiro exames, de 1,9% (Figura 16).

Figura 16- Médias do volume cerebral total dos pacientes nos três exames de RM analisados pelo FreeSurfer

Esta figura demonstra o volume cerebral total dos 3 exames (mm^3) do conjunto de 24 pacientes no primeiro, no segundo e terceiro exames, mostrado como soma de ambos os hemisférios cerebrais, representadas em medianas, quartis, mínimos e máximos para cada variável. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) nos intervalos entre os exames 2 e 3 e entre os exames 1 e 3.

5.2.3 Volume de Substância Cinzenta Subcortical

O volume médio da soma da substância cinzenta subcortical de ambos os hemisférios cerebrais foi de 60101,1 (DP 5929,4) mm^3 no primeiro exame, foi de 59038,9 (DP 5917,0) mm^3 no segundo exame e 57868,0 (DP 5863,7) mm^3 no terceiro exame. A amostra teve distribuição normal.

Houve uma redução significativa de volume da substância cinzenta subcortical de 1,8 % (DP 1,7) entre o primeiro e o segundo exame, de 1,5%

(DP1,9) entre o segundo e o terceiro exame e de 3,7 % (DP 2,4) entre o primeiro e o terceiro exame (Figura 17).

Figura 17- Médias do volume da substância cinzenta subcortical dos pacientes nos três exames de RM analisados pelo FreeSurfer.

Esta figura demonstra o volume da substância cinzenta subcortical dos 3 exames (mm^3) do conjunto de 24 pacientes no primeiro, no segundo e terceiro exames, mostrado como soma de ambos os hemisférios cerebrais, representadas em medianas, quartis, mínimos e máximos para cada variável. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) nos intervalos entre os exames 1 e 2, entre os exames 2 e 3 e entre os exames 1 e 3.

5.2.4 Volume Substância Cinzenta Cortical

O volume médio da soma do volume da substância cinzenta cortical de ambos os hemisférios cerebrais foi de 463.470,3 (DP 44.584,0) mm^3 no primeiro exame, foi de 467.986,2 (DP 47.054,2) mm^3 no segundo exame e de 466.532,0

(DP 45.279,3) mm³ no terceiro exame. Houve um aumento não significativo de volume da substância cinzenta subcortical de 1,0 % (DP 3,1) entre o primeiro e o segundo exame, de 0,3% (DP 3,1) entre o segundo e o terceiro exame, e de 0,7 % (DP 3,1) entre o primeiro e o terceiro exame (Figura 18).

Figura 18- Médias do volume da substância cinzenta cortical dos pacientes nos três exames de RM analisados pelo FreeSurfer.

Esta figura demonstra o volume da substância cinzenta cortical dos 3 exames (mm³) do conjunto de 24 pacientes no primeiro, no segundo e terceiro exames, mostrado como soma de ambos os hemisférios cerebrais, representadas em medianas, quartis, mínimos e máximos para cada variável. Não houve diferença significativa ($p < 0,05$) em qualquer dos intervalos observados.

5.3 Quantificação da carga lesional detectável na sequência SWI mapeadas segundo a escala “MARS” e classificação segundo a escala de Adams e Gennarelli

A média de lesões detectadas no primeiro exame foi de 128 lesões (intervalo 15-333; DP 95 lesões) (Tabela 2). O resultado de carga lesional total teve distribuição normal. Todos os nossos pacientes mostraram lesões nos lobos frontais. Cerca de 29% mostraram lesões também no corpo caloso e 37% no tronco cerebral (Tabela 2). O número de lesões por sítio anatômico da tabela MARS mostrou distribuição de padrão estatisticamente normal nos lobos frontais, temporais e gânglios da base, e não teve distribuição de padrão normal nos demais sítios.

Tabela 2- Distribuição das lesões na sequência SWI segundo as regiões definidas na tabela MARS.

LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES	CARGA LESIONAL (MÉDIA)	PACIENTES COM LESÕES NESTE LOCAL (%)
Tronco encefálico	1 (DP 2,0) (Variação 0 - 9)	37,5
Cerebelo	0,7 (DP 2,7) (Variação 0 - 13)	12,5
Gânglios Basais	4,9 (DP 4,7) (Variação 0 - 16)	70,8
Tálamos	1,7 (DP 4,7) (Variação 0-23)	33,3
Cápsula Interna	0,3 (DP 1,6) (Variação 0-8)	4,1
Cápsula Externa	0	0
Corpo Caloso	6,4 (DP 12,1) (Variação 0-39)	29,1
Substância Branca Periventricular	1,5 (DP 3,7) (Variação 0-17)	25
Lobo Frontal	58,8 (DP 43,9) (Variação 4-191)	100
Lobo Parietal	11 (DP 17) (Variação 0-191)	67,0
Lobo Temporal	32,8 (DP 31,7) (Variação 0-133)	91,7
Lobo Occipital	6,9 (DP 10,7) (Variação 0-39)	58,3
Lobo da Insula	1,2 (DP 2,9) (Variação 0-13)	21,8
Total	128 (DP 95) (Variação 15-333)	100

Tabela 3- Carga lesional média dividindo-se os pacientes segundo a classificação de Adams e Gennarelli (Adams *et al.*, 1989).

Adams e Gennarelli	Carga lesional (média)	Redução do volume da SB no intervalo total do estudo (%)
I (11 pacientes)	65,9 (DP 51,2)	3,2 (DP 2,3)
II (4 pacientes)	145,3 (DP 71,3)	4,9 (DP 2,2)
III (9 pacientes)	190,7 (DP 123,0)	4,6 (DP 2,3)

Foi observado que a carga lesional segue proporcionalidade em relação à escala de Adams e Gennarelli. Entretanto, o grau de atrofia foi maior no grupo II que no III.

5.4 Resultados da Avaliação Neuropsicológica

5.4.1 Resultado dos testes TMT-A e TMT-B

Com o objetivo de avaliar processos cognitivos atencionais e executivos foi avaliado o desempenho nos testes TMT-A e TMT-B na avaliação de 6 meses e de 12 meses, os resultados expressos em escores brutos de tempo em segundos. A amostra teve distribuição normal. Os resultados estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4- Comparação das médias do tempo de execução dos testes que avaliam os processos atencionais.

Testes Atencionais	Média (segundos)	(DP)	p
TMT A (6 MESES)	53	36	0,003 **
TMT A (12 MESES)	45	37	
TMT B (6 MESES)	122	83	0,03 *
TMT B (12 MESES)	93	40	

TMT A - Trail Making Test forma A

TMT B - Trail Making Test forma B

* valor de $p < 0,05$

** valor de $p < 0,005$

Através da análise constatou-se diferença significativa no desempenho dos testes entre a avaliação com 6 meses e a avaliação de 12 meses, com melhora no desempenho. As pontuações são expressas através do tempo de execução medido em segundos. Dessa forma, o declínio do tempo indica melhora do desempenho nestes testes. As Figuras 14 e 15 representam as medianas nos tempos de desempenho, medidos em segundos, nos testes TMT A e B em 6 e 12 meses após o trauma.

Figura 19- Representação em box-plot dos resultados do TMT-A nas avaliações com 6 e 12 meses após o trauma, expressos em segundos (medianas e quartis), valores máximos e mínimos.

Figura 20- Representação em box-plot dos resultados do TMT-B nas avaliações com 6 e 12 meses após o trauma, expressos em segundos (medianas e quartis) valores máximos e mínimos.

5.4.2 Resultado do HVLТ imediato (HVLТ-I), tardio (HVLТ-T) e reconhecimento (HVLТ-R) em dois tempos (6 meses e 12 meses)

Com o objetivo de avaliar fluência verbal e memória foram avaliados o desempenho nos testes HVLТ na avaliação de 6 meses e de 12 meses, os resultados expressos em escores brutos de número de palavras recordadas. A amostra teve distribuição normal. Pode-se perceber através dos resultados que houve melhora ao longo do tempo nos testes neuropsicológicos voltados para este processo, especialmente para a recordação imediata. A amostra teve distribuição normal. Nos testes de recordação tardia e de reconhecimento não houve diferenças significativas entre os resultados nos dois períodos (Tabela 5) (Figura 16).

Tabela 5 - Resultados dos testes de memória nas diferentes nas fases 2 e 3

Teste*	Média	(DP)	p-valor**
HVLТ RI (6 meses)	18	5,0	
HVLТ RI (12 meses)	21	5,07	0,02***
HVLТ tard (6 meses)	5,2	2,73	
HVLТ tard (12 meses)	6,19	2,92	0,14
HVLТ rec (6meses)	9,42	2,27	
HVLТ rec (12 meses)	9,55	2,13	0,22

*HVLТ RI (6meses) – Hopkings Verbal Learn Test recordação imediata (6 meses)

HVLТ RI (12 meses) – Hopkings Verbal Learn Test recordação imediata (12 meses)

HVLТ tard (6meses) – Hopkings Verval Learn Test evocação tardia (6 meses)

HVLТ tard (12 meses)– Hopkings Verval Learn Test evocação tardia (12 meses)

HVLТ rec (6meses) – Hopkings Verbal Learn Test reconhecimento (6 meses)

HVLТ rec (12meses) – Hopkings Verbal Learn Test reconhecimento (12 meses)

** teste t

***valor de p <0,05

**** tendência à significância

Figura 21- Resultado do HVLТ imediato (HVLТ-I), tardio (HVLТ-T) e reconhecimento (HVLТ-R) em dois tempos (6 meses e 12 meses), expressos em medianas e quartis

5.5 Testes de Correlação entre Atrofia e Carga Lesional

5.5.1 Correlação entre a Carga Lesional e a Atrofia da Substância Branca

Houve correlação entre o grau de redução do volume da substância branca e a carga lesional segundo avaliado pela contagem de lesões na

sequência SWI. Encontramos uma correlação positiva moderada pelo teste de correlação de Pearson ($R=0,51$) e significativa ($p=0,01$) (Figura 22).

Figura 22- Teste de correlação linear de Pearson entre a carga lesional segundo avaliado pela sequência SWI e o grau de atrofia da substância branca.

5.5.2 Correlação entre a Carga Lesional e a Atrofia Cerebral Total

Não houve correlação significativa entre o grau de redução do volume cerebral total e a carga lesional avaliada pela contagem de lesões em SWI. Encontramos uma correlação não significativa pelo teste de correlação de Pearson ($R=0,07$) ($p=0,73$) (Figura 23).

Figura 23- Teste de correlação linear de Pearson entre a carga lesional segundo avaliada pela sequência SWI e o grau de redução do volume cerebral total ($R=0,07$) ($p=0,73$).

5.5.3 Correlação entre a carga lesional e a variação do volume cortical

Embora a variação do volume cortical não tenha sido significativa, houve correlação inversa entre o grau de redução do volume do córtex e a carga

lesional segundo avaliado pela contagem de lesões na sequência SWI. Encontramos uma correlação moderada pelo teste de correlação de Pearson ($R = -0,52$) e significativa ($p=0,01$) (FIGURA 24).

Figura 24- Teste de correlação linear de Pearson entre a carga lesional segundo avaliado pela sequência SWI e o grau de atrofia da substância cinzenta cortical.

5.5.4 Correlação entre a carga lesional e a variação do volume da substância cinzenta subcortical

Não houve correlação significativa entre o grau de redução do volume DA substância cinzenta subcortical e a carga lesional segundo avaliado pela contagem de lesões em SWI. Não foi encontrada nenhuma correlação significativa pelo teste de correlação de Pearson ($R=0,29$) ($p=0,16$) (Figura 25).

Figura 25- Teste de correlação linear de Pearson entre a carga lesional avaliada pela sequência SWI e o grau de atrofia da substância cinzenta subcortical.

5.6 Testes de correlação entre a carga lesional, atrofia e os testes NP TMT-A E TMT-B

Foi avaliado se havia correlação entre o desempenho nos testes TMT-A e TMT-B com a carga lesional e com o grau de atrofia entre 2 a 12 meses dos VCT, VSB e VCC. Encontramos correlação significativa entre o grau de atrofia do VCT com o desempenho de ambos no teste TMT-B nas duas avaliações neuropsicológicas. Foi também encontrada correlação significativa entre a redução do VSB e o escore bruto do teste TMT-A em 12 meses. Não encontramos correlações dos demais testes neuropsicológicos com a carga lesional ou atrofia tanto de substâncias branca como da cinzenta (Tabela 6).

Tabela 6- Correlações entre a carga lesional (avaliada pela escala MARS) a redução do VCT, a redução do VSB e a redução do VCC com os testes NP TMT-A e TMT-B.

Correlação entre carga lesional, atrofia e testes TMT-A e TMT-B (Teste de correlação de Pearson)							
	MARS	Redução (%) VCT	Redução (%) VSB	Redução (%) VCC			
TMT-A (6 meses)	R=-0,02 p=0,93	R=0,39 p= 0,07	R=0,45 p= 0,06	R=0,14 p= 0,57			
TMT-B (6 meses)	R=0,14 p=0,57	R=0,48 p= 0,04	R=0,38 p= 0,13	R=-0,09 p=0,71			
TMT-A (12 meses)	R=0,01 p=0,94	R=0,40 p= 0,08	R=0,50 p= 0,03	R=0,24 p= 0,35			
TMT-B (12 meses)	R=0,18 p=0,47	R=0,56 p= 0,01	R=0,47 p= 0,05	R=0,07 p= 0,78			

TMT-A - Trail Making Test - A

TMT-B - Trail Making Test - B

5.6.1 Testes de correlação entre a carga lesional especificada por sítio anatômico e os testes neuropsicológicos TMT-A e TMT-B

Não encontramos correlações significativas entre a carga lesional por locais anatômicos conforme especificados pela tabela MARS e os resultados neuropsicológicos, conforme demonstrado na Tabela 7. Em alguns locais o número de lesões seguiu uma distribuição normal, nestes locais foi utilizado o teste de Pearson. Onde a distribuição não foi normal, foi utilizado o teste de Spearman.

Tabela 7- Correlações entre a carga lesional (MARS) e o desempenho nos testes TMT-A e TMT-B.

Correlação entre carga lesional e testes TMT-A e TMT-B					Teste utilizado
Sítio anatômico	TMT-A (6Meses)	TMT-B (6 Meses)	(6 TMT-A (12 Meses)	TMT-B (12 Meses)	
Tronco encefálico	R=-0,23 p=0,30	R=0,01 p=0,95	R=-0,38 p=0,08	R= -0,30 p=0,17	Spearman
Cerebelo	R=0,03 p=0,87	R=0,38 p= 0,08	R=0,05 p=0,81	R= 0,03 p=0,88	Spearman
Gânglios da base	R=-0,1 p=0,62	R=0,02 p=0,90	R=-0,35 p= 0,13	R=-0,21 p=0,38	Pearson
Tálamos	R=0,192 p=0,39	R=0,25 p=0,27	R=0,26 p=0,24	R= 0,30 p=0,17	Spearman
Cápsula interna	R=-0,15 p=0,48	R=-0,18 p=0,41	R=-0,13 p=0,57	R=-0,13 p=0,57	Spearman
Cápsula externa	não houve lesão neste sítio.	não houve lesão neste sítio.	não houve lesão neste sítio.	não houve lesão neste sítio.	Spearman
Corpo caloso	R=-0,4 p=0,85	R=0,09 p=0,68	R=-0,05 p=0,83	R= 0,06 p=0,73	Spearman
Lobos frontais	R=-0,23 p=0,29	R=-0,2 p=0,36	R= 0,21 p= 0,28	R= 0,14 p= 0,32	Pearson
Lobos parietais	R= -0,21 p=0,33	R= -0,07 p=0,75	R= -0,26 p=0,25	R= -0,16 p=0,46	Spearman
Lobos temporais	R=-0,26 p=0,22	R=-0,23 p=0,31	R=-0,2 p=0,41	R=-0,17 p=0,47	Pearson
Lobos occipitais	R= -0,02 p=0,33	R= 0,13 p=0,5	R= 0,09 p=0,66	R= 0,06 p=0,79	Spearman
Lobos insulares	R=-0,11 p=0,61	R=-0,09 p=0,69	R=-0,1 p=0,68	R=-0,11 p=0,62	Spearman
Sb periventricular	R= 0,11 p=0,60	R= 0,21 p=0,34	R= -0,15 p=0,49	R= 0,27 p=0,23	Spearman

Estes resultados mostram que não foi encontrada qualquer correlação entre a carga lesional nas diferentes áreas do encéfalo especificadas na tabela MARS com o desempenho nos testes JP atencionais TMT-A e TMT-B.

5.7 Testes de correlação entre a carga lesional, a atrofia e os testes NP HVLT-I, HVLT-T E HVLT-R aos 12 meses

Não foi encontrada qualquer correlação significativa entre a carga lesional, o grau de atrofia cerebral total, ou o grau de atrofia da substância branca ou da substância cinzenta cortical e o desempenho nos testes HVLT-I, HVLT-T ou HVLT-R.

Tabela 8- Correlação entre a carga lesional, a atrofia e os testes HVLT-I, HVLT-T e HVLT-R.

Correlação entre a carga lesional, a atrofia e os testes HVLT-I, HVLT-T e HVLT-R					
(Teste de correlação de Pearson)					
	MARS		Redução (%) VCT	Redução (%) VSB	Redução (%) VCC
HVTL-I (6 meses)	R=-0,19 p= 0,39		R=-0,19 p= 0,39	R=-0,38 p= 0,08	R=0,30 p= 0,17
HVTL-T (6 meses)	R=-0,26 p= 0,23		R=-0,02 p= 0,92	R=-0,41 p= 0,06	R=0,52 p= 0,10
HVTL-R (6 meses)	R=-0,04 p= 0,85		R=0,20 p= 0,36	R=-0,22 p= 0,32	R=0,39 p= 0,07
HVTL-I (12 meses)	R=-0,07 p= 0,73		R=-0,08 p= 0,70	R=-0,17 p= 0,44	R=0,14 p= 0,52
HVTL-T (12 meses)	R=-0,14 p= 0,53	p=	R=0,01 p= 0,95	R=-0,18 p= 0,41	R=0,15 p= 0,50
HVTL-R (12 meses)	R=0,08 p= 0,73		R=-0,08 p= 0,72	R=-0,24 p= 0,27	R=0,14 p= 0,53

6. Discussão

Nosso estudo encontrou diferenças significativas do volume cerebral total, da substância branca e da cinzenta subcortical no intervalo entre momentos 2 e 3 e entre os momentos 1 e 3, com redução destes volumes ao longo do tempo. Entretanto, não encontramos variação significativa de volume na substância cinzenta cortical em quaisquer dos intervalos.

Estudos de imagem pregressos demonstraram que o volume cerebral total aumenta progressivamente até a idade de 13 anos, se estabiliza até a idade de 35 anos, quando então se inicia o processo de redução do volume. Os compartimentos de substância branca e substância cinzenta se comportam de forma distinta. A substância cinzenta mostra aumento até o período da pré-adolescência. A partir daí ela começa paulatinamente a reduzir de volume, ao passo que a substância branca mantém seu aumento de volume até perto dos 45 anos de idade (Hedman *et al.*, 2012). Ainda não se sabe ao certo o mecanismo dessa dinâmica antagônica entre as substâncias branca e cinzenta, mas acredita-se que possa haver uma substituição de substância cinzenta por substância branca. Estudo recente avaliando atrofia de substância branca e cinzenta em indivíduos saudáveis adultos com idade média de 68.3 anos (DP 3,6 anos; variação 60 - 71,5 anos) detectou taxa de atrofia cerebral total de 0,2% ao ano, taxa de atrofia de substância branca de 0,11% ao ano e taxa de atrofia de substância cinzenta de 0,26% ao ano. Neste estudo foi utilizado o software FreeSurfer (Ross *et al.*, 2014).

Observamos em nosso estudo uma taxa de atrofia de substância branca de 4,0% no intervalo de 10 meses, ou uma taxa anualizada de 4,8%. Isto é cerca

de 18 vezes maior que o esperado no envelhecimento normal de adultos jovens (Hedman *et al.*, 2012). Obtivemos uma taxa de atrofia cerebral total de 1,8% no intervalo de cerca de 10 meses, ou uma taxa anual de 2,2%. Isto é cerca de 10 vezes maior que o esperado no envelhecimento normal de adultos jovens, conforme acima mencionado (Hedman *et al.*, 2012).

Estes achados estão em linha com dados previamente relatados em estudos de imagem no TCE. Em estudos voltados para a avaliação de TCE sem selecionar especificamente pacientes com LAD, há relatos de sinais indiretos de atrofia cerebral, como alargamento ventricular e também relatos de atrofia cerebral total variando entre 1,9% a 7,3% ao ano no primeiro ano após TCE (Hofman *et al.*, 2001; Mackenzie *et al.*, 2002; Trivedi *et al.*, 2007; Mamere *et al.*, 2009; Ross *et al.*, 2011). Tais estudos, entretanto, não detalharam de forma clara os tipos de lesão sofridas pelos pacientes, adotando como critério fundamental de inclusão a ECG. É cada vez mais claro que sob o termo TCE estão incluídos processos fisiopatológicos bastante distintos, como tumefação e edema cerebrais. A falta de uma clara definição dos tipos de patologias incluídos neste estudo é uma clara limitação à interpretação de seus achados. Nosso estudo é bastante particular, pois foi altamente seletivo em sua amostragem, algo que poucos estudos na literatura conseguiram realizar, o que é compreensível devido à grande dificuldade de selecionar um número razoável de pacientes com LAD em sua forma pura e mantê-los num estudo prospectivo longitudinal. Estudos com desenho caso-controle são menos acurados para a avaliação de atrofia em processos neurodegenerativos, especialmente quando

comparados aos novos estudos utilizando a ferramenta de registro do mesmo indivíduo em diferentes momentos em um modelo (ou *template*) único, algo recentemente disponibilizado por softwares como Freesurfer (Reuter *et al.*, 2012; Jovicich *et al.*, 2013). Nosso estudo, portanto, fornece uma importante contribuição para a compreensão das lesões secundárias do TCE, dado que embora a LAD em sua forma pura, como aqui amostrada, seja algo relativamente pouco comum dentre o universo de pacientes com TCE, ela está presente em algum grau na absoluta maioria dos casos de TCE moderado ou grave (Armstrong *et al.*, 2016; Kenney *et al.*, 2016).

Em estudo pregresso que avaliou uma amostra bastante seletiva de pacientes com uma forma mais pura de LAD em estudo longitudinal, que incluiu apenas pacientes sem lesões focais maiores que 25 cm³ e utilizou ferramentas de volumetria automatizada foi observado atrofia cerebral total entre o momento agudo do trauma com um segundo exame após 8 meses. Cabe, entretanto, a ressalva de que em tal estudo o primeiro exame foi realizado em média no oitavo dia após o trauma, e que nesta fase ainda estão presentes tumefação e edema cerebrais, sendo portanto bastante provável uma superestimação do grau de atrofia cerebral (Ding *et al.*, 2008).

As causas desta redução do volume cerebral e dos diferentes compartimentos do encéfalo observados em exames de imagem após o TCE não foram claramente explicadas, pois não há estudos correlacionando atrofia cerebral em exames de imagem com exames anatomopatológicos. Entretanto, o processo de lesão e reparação que ocorre no tecido cerebral após o trauma tem

sido extensivamente estudado em modelos animais, permitindo uma interpretação dos achados aqui relatados com base nestes estudos (Armstrong *et al.*, 2016).

A marcada redução de volume da substância branca aqui observada corrobora o que se observa em modelos animais de TCE desde os primeiros relatos de Adams e de Gennarelli, e mais recentemente por Povlishock (Adams *et al.*, 1982; Gennarelli *et al.*, 1982; Erb *et al.*, 1988). A intensa lesão que ocorre nos axônios de forma difusa no momento da LAD, seguida de degeneração dos axônios distais à lesão, somada aos processos de lesão secundários são suficientes para explicar a redução de volume aqui observada neste compartimento.

A taxa de redução do volume de substância branca foi mais rápida durante o segundo semestre do que durante os primeiros 2 - 6 meses (0,68% ao mês contra 0,25% ao mês, respectivamente). A taxa média de redução de volume de substância branca foi de 0,41 % ao mês entre a primeira para a terceira avaliação cerca de 1 ano após. Estes resultados sugerem que o processo de redução do volume de substância branca é mais rápido durante o segundo semestre pós-lesão.

Pouco se têm dado atenção ao comportamento do córtex após o TCE na ausência de contusões corticais mais significativas. Alguns dos estudos que pretensamente avaliam o efeito do TCE sobre o córtex incluíram pacientes com extensas áreas de contusões corticais, o que torna muito difícil entender o que

ocorre neste compartimento após a LAD (Mackenzie *et al.*, 2002; Turken *et al.*, 2009; Irimia *et al.*, 2011; Irimia *et al.*, 2014). Em estudos descrevendo a neuropatologia da LAD, o processo de degeneração da substância branca é extensamente descrito, mas pouco se descreve acerca da degeneração cortical. Em um estudo experimental em ratos foi demonstrado que 3 meses após o TCE, observa-se extensa degeneração axonal no corpo caloso. Já no córtex observou-se tumefação celular, com acúmulo de organelas no interior dos corpos axoniais. Tal acúmulo regride em grande parte após meses. Neste mesmo estudo foi feita quantificação de sinapses corticais, não sendo encontradas diferenças significativas entre os animais controle e os animais com TCE. O autor conclui que há fortes indícios de que o córtex é muito menos vulnerável que a substância branca após o TCE (Mckee *et al.*, 2015; Ojo *et al.*, 2015). Estudos em modelos animais não têm mostrado lesão neuronal de forma consistente após TCE (Shitaka *et al.*, 2011; Kane *et al.*, 2012; Mouzon *et al.*, 2012). Relatos de casos de necrópsias de jogadores de futebol americano com longas carreiras e múltiplas concussões registradas revelaram por vezes significativa redução neuronal, (Omalu *et al.*, 2005), mas outros relatos mostram não haver perda neuronal significativa (Omalu *et al.*, 2006). Em estudos maiores, com maior número de atletas, todos com diagnóstico clínico de encefalopatia traumática crônica, algum grau de perda neuronal foi achado (Mckee *et al.*, 2009). Como aqui se percebe, ainda há achados conflitantes, acerca da amplitude da perda neuronal após TCE. Cabe a ressalva ao tecer tais comentários que o mecanismo de lesão no nosso estudo (impacto único com

TCE moderado ou grave) não é completamente superponível aos modelos de TCE em atletas (impactos múltiplos com TCE em geral leve ou moderado).

Atrofia cortical não foi um achado estatisticamente significativo em nosso estudo. Este resultado também corrobora outros estudos da literatura que demonstraram variação não significativa no volume cortical ou, em alguns casos, redução de volume em algumas áreas do encéfalo e aumento de volume cortical em outras áreas do encéfalo (Ding *et al.*, 2008; Sidaros *et al.*, 2009; Ross *et al.*, 2014). Um estudo recente prospectivo em pacientes com TCE encontrou aumento de volume total da substância cinzenta cortical numa taxa de 1,9% ao ano, no primeiro ano após trauma, e aumento do conjunto núcleos profundos de substância cinzenta acrescido de tronco cerebral numa taxa de 14% ao ano no primeiro ano após trauma. Estes achados não estão completamente explicados pela literatura atual. Além disso, tal estudo colocou como uma única estrutura núcleos profundos de substância cinzenta e o tronco encefálico, que são estruturas sujeitas a forças diferentes no momento do trauma, e com composição celular bastante distintas. (Ross *et al.*, 2014). Outro estudo comparando crianças com TCE versus crianças com trauma ortopédico sem TCE não demonstrou qualquer diferença entre grupos na espessura cortical (Bigler *et al.*, 2016), similar ao que observamos no presente estudo.

Sob o termo mais geral TCE outros estudos já demonstraram que atrofia cerebral progride ao longo do tempo após o trauma. Em muitos estudos, este termo incluiu pacientes com um amplo espectro de lesões traumáticas, incluindo no mesmo grupo pacientes com grandes hematomas, contusões ou uma forma

mais pura de LAD (Trivedi *et al.*, 2007). Nosso estudo, por outro lado, tem critérios muito específicos para excluir outras formas de lesões do TCE. É muito importante separar as lesões focais das lesões difusas, porque o processo patológico subjacente à redução do volume de substância branca após a LAD tem algumas particularidades que podem não ser compartilhadas com as formas focais de contusão cerebral. Terapias neuroprotetoras são um crescente foco de interesse para a comunidade científica atualmente. Recentemente, dois estudos fase 3 falharam em demonstrar eficácias de terapias medicamentosas. Nestes estudos, foi bastante criticado ter sido utilizado como critério de inclusão de pacientes a ECG e como critérios de desfechos óbito ou Glasgow Outcome Scale (GOS) (Zeng *et al.*, 2015). Neste contexto, acreditamos que nosso estudo demonstra que a atrofia da substância branca é um potencial biomarcador a ser utilizado no seguimento de eventuais novas pesquisas em pacientes com LAD.

O mapeamento de lesões SWI segundo as regiões anatômicas previstas na tabela MARS demonstrou presença de lesão em todos os pacientes. É um dado notável que o lobo mais afetado é o lobo frontal, onde havia lesões em todos os pacientes estudados. Em segundo lugar, foi o lobo temporal. As grandes dimensões destes lobos por si só favorecem que o maior número de lesões estejam aí localizadas, embora fatores mecânicos possam também ter papel nesta maior seletividade. Chama a atenção que o corpo caloso foi menos afetado (29% dos pacientes) e que o tronco encefálico também foi menos afetado, dentro do esperado se observarmos a classificação de gravidade de Adams e Gennarelli (Adams *et al.*, 1989). Um dado novo que foi detectado por

nosso estudo é que a classificação de Adams e Gennarelli correlacionou-se com o número de lesões encontradas nas imagens SWI.

Acreditamos que a contagem da carga lesional como aqui realizado deva ser incorporada de forma sistemática nos estudos futuros acerca da LAD. Embora outras ferramentas automatizadas possa vir a ser desenvolvidas para tal fim, a contagem de microhemorragias utilizando uma tabela anatômica já se mostrou de fácil utilização e reprodutível (Gregoire *et al.*, 2009), e agora se mostrou também de valor prognóstico, tendo mostrado no atual estudo correlação com a atrofia da VSB no primeiro ano após a LAD.

De nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de LAD que mostrou uma correlação positiva entre a carga lesional avaliada pelo SWI e a atrofia de substância branca pós-traumática. Podemos ver nos nossos resultados um padrão de redução do volume de substância branca, com taxas diferentes em cada paciente. Aqueles com uma carga lesional maior na sequência SWI tenderam a apresentar redução mais acentuada do volume de substância branca, uma correlação que foi positiva e significativa, porém não foi linear. Sabemos que o número de lesões detectáveis na sequência SWI representa a LVD, um achado associado e marcador da LAD, mas que não é aquele que determina a redução do volume após o TCE. Embora a MH derivada da lesão microvascular difusa seja inclusive descrita como o achado radiológico da LAD, a lesão axonal é, até o presente momento, observável de forma direta apenas através de estudos patológicos de microscopia. É possível que o grau de lesão microvascular difusa não seja diretamente proporcional à intensidade da LAD. É

descrito que ambos os processos ocorrem de forma sincrônica, mas não que sua dimensão seja diretamente correlata (Armstrong *et al.*, 2016). Sabe-se ainda que mesmo o perfil genético do paciente influi na capacidade de recuperação de seus axônios, algo que não foi avaliado no presente estudo (Li *et al.*, 2015).

Embora nenhum estudo já tenha demonstrado correlação entre a carga lesional na sequência SWI e a atrofia de substância branca, um estudo já mostrou correlação entre a carga lesional em FLAIR e atrofia do cérebro durante o primeiro semestre pós-trauma (Ding *et al.*, 2008). Uma limitação do mencionado estudo é que as imagens FLAIR provavelmente subestimam o número de lesões quando comparado com T2 * ou com imagens SWI (Yates *et al.*, 2014). Em um estudo recente, utilizando a classificação da LAD proposta por Adams e Genarelli (Adams *et al.*, 1989), não foi encontrada correlação significativa entre essa classificação e atrofia de substância branca durante o primeiro ano após TCE moderado e grave (Brezova *et al.*, 2014). Isto pode ser explicado porque a escala Adams e Genarelli divide os pacientes com LAD em apenas 3 grupos (Adams *et al.*, 1989). No entanto, no mesmo grupo, por exemplo, no grau I, pode haver pacientes com apenas algumas lesões e pacientes com centenas de lesões. Assim, acreditamos que este método clássico e amplamente utilizado para graduar a LAD tem sérias limitações. E ainda cabe mencionar que a classificação clássica da LAD em 3 níveis é originalmente uma escala baseada em estudos de patologia, e muitos estudos têm utilizado para a classificação de pacientes, com base em achados de imagem. Ainda não foi validado se pacientes classificados com grau I, II ou III

por imagens pertencerão à mesma classe se avaliados por estudos de patologia. Quando avaliamos a redução do volume cerebral total e a carga lesional não foram identificadas correlações significativas. Acreditamos, portanto, que a carga lesional pode ser avaliada de uma forma fácil e reprodutível, que este pode ser um biomarcador utilizado em potenciais novos estudos com enfoque na LAD, sem abandonar a clássica classificação de Adams e Gennarelli, mas acrescentando o número de lesões como um dado descritor adicional de fundamental relevância.

Foi demonstrado por nossos dados que os escores brutos dos testes TMT-A e TMT-B diminuíram significativamente entre 6 e 12 meses. Isto demonstra que, apesar de estarmos demonstrando atrofia cerebral e de substância branca neste período, os pacientes demoram cada vez menos tempo para cumprir os testes TMT A e B, que são avaliações dirigidas a processos atencionais e executivos. Dados pregressos da literatura sugerem que a fase de maior déficit nestes processos é realmente a fase aguda e subaguda após trauma, com melhora na fase crônica, que pode ser melhora completa, especialmente nos casos de TCE leve, ou melhora parcial, especialmente nos casos de TCE grave. Em nosso estudo utilizamos os escores brutos dos testes, e não os percentis, dado o tamanho limitado de nossa amostra, em linha com estudos pregressos abordando desempenho cognitivo após o TCE (Godefroy, 2003; Lima *et al.*, 2008).

Por outro lado, nos testes de fluência verbal e memória HVLT encontramos diferenças significativas nos pacientes entre 6 e 12 meses apenas

nos casos de recordação imediata (HVLT-I). Já nos casos de recordação tardia (HVLT-T) e no caso de reconhecimento (HVLT-R), não houve qualquer diferença significativa entre os períodos de 6 a 12 meses. Portanto, houve melhora significativa do armazenamento temporário cuja evocação das palavras previamente aprendidas foi realizada logo na sequência em que elas foram ditas pelo examinador. Houve uma melhora do desempenho referente à quantidade de palavras armazenadas quando comparamos as avaliações realizada aos 6 e aos 12 meses após trauma.

Não existem estudos que correlacionem desempenho neuropsicológico com achados patológicos. Entretanto, dado tudo o que já foi exposto sobre as lesões secundárias e os processos reparativos após TCE, é esperado que a progressiva resolução dos processos inflamatórios secundários, assim como a progressiva remoção dos *debris* nos axônios irremediavelmente lesados, somado à remielinização daqueles remanescentes, seja representada clinicamente por uma melhora no desempenho cognitivo, embora já esteja demonstrado que pacientes com TCE apresentam um declínio cognitivo mais acentuado que a população normal nos anos após o TCE (Shively *et al.*, 2012).

No nosso estudo, houve correlação positiva e significativa entre o tempo para executar os testes TMT-B aos 6 e aos 12 meses após TCE com o grau de atrofia cerebral total, e também houve correlação entre o tempo para executar o teste TMT-B aos 12 meses com atrofia cerebral total. Embora os testes TMT sejam muito simples, sua execução requer disponibilidade de uma ampla variedade de processos cognitivos, incluindo atenção, procura visual e

memorização sequencial de dígitos, velocidade psicomotora, abstração, flexibilidade, capacidade de executar e alterar um plano de ação, e ainda capacidade de manter duas linhas de pensamento simultaneamente. Parece, portanto, que apesar do cérebro e a substância branca terem apresentado redução significativa de volume no período compreendido entre os dois testes, a função do tecido neural apresentou melhora. É bastante provável que a remoção dos axônios que sofreram lesão completa e a remielinização daqueles parcialmente lesados contribua para a melhora da função neural (Armstrong *et al.*, 2016). Sabe-se, por exemplo, que os *debris* de axônios e de bainhas de mielina residuais de permeio ao tecido cerebral determinam processo inflamatório crônico, e que sua remoção não é rápida, devido à presença da barreira hematoencefálica, sendo um processo que demora meses para ocorrer. Sabe-se que a composição dos *debris* de mielina no sistema nervoso central é o principal fator que impede o rebrotamento axonal, um processo frequente no sistema nervoso periférico (Geoffroy *et al.*, 2014). A melhora que observamos nestes testes cognitivos encontra substrato em estudos pregressos utilizando tensor de difusão que demonstraram haver aumento da fração de anisotropia em partes da substância branca no intervalo entre 8 semanas e 12 meses após o TCE (Sidaros *et al.*, 2009).

Não encontramos qualquer correlação entre a carga lesional na sequência SWI com os desempenhos nos testes TMT ou no HVLT. Não encontramos correlação entre o número de lesões nos compartimentos do encéfalo especificados na tabela MARS com o desempenho no TMT-A ou TMT-

B. Talvez pela natureza difusa da lesão, no nosso estudo o número de lesões em diferentes compartimentos não demonstrou correlação com este teste.

Podemos dizer que os resultados aqui observados estão alinhados com o que os estudos atuais têm demonstrado como substrato fisiopatológico das alterações após o TCE. Observamos, de forma resumida, redução do volume de vários compartimentos cerebrais, sobretudo daqueles onde há maior densidade de substância branca, ao passo que o desempenho em testes neuropsicológicos ou se manteve similar ou apresentou diferença significativa no sentido de melhora do desempenho ao longo do período do estudo. Isto corrobora a impressão atual de que após o TCE há a progressão continuada de lesão, mas há também intensos processos reparativos e de neuroplasticidade ocorrendo na substância branca, levando a um melhor desempenho em alguns testes neuropsicológicos ao fim do período de estudo. Nosso estudo mostrou, ainda, que o número de lesões da substância branca tem correlação com a intensidade da atrofia deste compartimento, mas a correlação não é absolutamente linear. Já sabemos que vários fatores alteram o desfecho após o TCE, incluindo o perfil genético do paciente, mecanismo de lesão, e outros fatores que não foram adequadamente explorados no presente estudo cuja amostra, para tal fim, é ainda pequena.

Nosso estudo tem limitações. Tumefação e edema cerebral podem ser em parte responsáveis por uma perda aparente de volume do encéfalo ao longo do tempo. Usualmente, edema e inchaço do cérebro se resolvem durante as primeiras 4 semanas de trauma, e é por isso que esperamos até o segundo mês

para adquirir nossa primeira avaliação. Além disso, foi incluída a sequência FLAIR em nosso protocolo, que permite que se detectem alterações como edema, o que não estava presente em nossos pacientes ao tempo do primeiro exame.

Foi realizada meticulosa inspeção visual das imagens processadas pelo FreeSurfer e embora tenhamos excluído pacientes com erros de processamento, é possível que, devido à miríade de lesões que alguns pacientes apresentavam, algumas lesões tenham sido classificadas erroneamente dentro do volume do córtex. Entretanto, como nosso protocolo utilizou uma abordagem de registro longitudinal do mesmo indivíduo, com elaboração de um *template* único, caso tal erro tenha ocorrido, ele foi repetido da mesma forma nos três tempos do estudo. Isto elimina a possibilidade de que uma lesão tenha passado do compartimento substância branca para o compartimento cortical, por exemplo do primeiro para o último exame. Acreditamos que a contribuição de uma eventual inclusão de uma lesão dentro do volume atribuído a um compartimento errado do encéfalo teria um impacto significativo se tivéssemos escolhido uma abordagem caso-controle. Nossa abordagem longitudinal reduz o impacto de eventual erro de análise.

Outra limitação decorre do intervalo de tempo entre os exames não ser absolutamente igual em todos os pacientes. Por vezes os exames foram realizados próximos das datas estipuladas pela metodologia, porém o intervalo não é exatamente igual entre os pacientes.

O número de pacientes que conseguimos incluir no estudo permitiu obtermos conclusões significativas, porém um número maior poderia ter permitido uma análise exploratória mais robusta dos achados. Entretanto, incluir pacientes com lesão axonal em um estudo longitudinal se mostrou algo bastante difícil, dada a dificuldade de garantir assiduidade no comparecimento dos pacientes ao estudo.

Como optamos por um desenho prospectivo, sendo duas avaliações neuropsicológicas comparadas entre si em dois momentos, não ficou aparente o quanto era severo o déficit neuropsicológico de nossos pacientes, muitos dos quais se encontravam abaixo do percentil normativo 5 para os escores neuropsicológicos. Incluir controles para comparar os testes neuropsicológicos poderiam melhor demonstrar este aspecto.

E por fim, sabemos que fatores como mecanismo de trauma e perfil genético do paciente, por exemplo, podem ter influência na evolução tanto clínica como fisiopatológica após o TCE. Estes fatores não foram controlados em nosso estudo, mas acreditamos que estudos futuros nessa linha, e talvez com foco específico nestas variáveis, possam trazer dados adicionais.

7. Conclusões

1. A avaliação da quantidade de lesões na sequência SWI mostrou correlação positiva e significativa com o grau de atrofia da substância branca no período do estudo.
2. A avaliação da quantidade de lesões na sequência SWI não mostrou correlação significativa com o grau de atrofia da cerebral total e da substância cinzenta subcortical no período do estudo. Não observamos diferenças significativas no volume da substância cinzenta cortical no período do estudo.
3. O grau de redução do volume cerebral total e o grau de redução do volume da substância branca mostraram correlação com o desempenho em teste que avaliam a função atencional e executiva (TMT). O grau de redução de volume de quaisquer dos compartimentos encefálicos avaliados não mostrou qualquer correlação com desempenho em testes de fluência verbal e memória (HVLT).
4. Não há correlação entre a carga lesional nos diferentes compartimentos encefálicos descritos segundo a escala MARS com testes neuropsicológicos que avaliam função atencional e executiva (TMT-A e TMT-B).

8. Anexos

ANEXO A: TERMO DE APROVAÇÃO PELA CAPESQ

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE
DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP**

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: Estudo prospectivo dos achados de ressonância magnética de pacientes com lesão

axonal difusa traumática. **Pesquisador:** Claudia da Costa Leite

Área Temática: Versão: 1 **CAAE:** 10506913.9.0000.0068 **Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER Número do Parecer: 223.506

Data da Relatoria: 06/03/2013 **Apresentação do Projeto:**

Apresentação bem elaborada e com embasamento científico abundante.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar as lesões axoniais difusas por TCE por RM 3,0 Tesla em longo prazo (1 a 12 meses após o traumatismo).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos para o paciente e tampouco benefícios específicos a curto prazo. Os benefícios poderão ser identificados após a conclusão do estudo investigativo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de cunho investigativo, para avaliar o potencial diagnóstico do

equipamento de RM de 3,0 TESLA, referente aos recursos avançados dos quais dispõe: Tensor de Difusão e Espectroscopia de prótons com técnica multi-voxel.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE adequado, atendendo às recomendações elencadas anteriormente.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5o andar

Bairro: Cerqueira Cesar **UF:** SP **Município:** **Telefone:** (11)2661-7585

CEP: 05.403-010 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

SAO PAULO

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE
DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP**

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS no 196/96 cabe ao

pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 20 de Março de 2013

Assinador por:

Luiz Eugênio Garcez Leme (Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5o andar

Bairro: Cerqueira Cesar **UF:** SP **Município:** **Telefone:** (11)2661-7585

CEP: 05.403-010 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

SAO PAULO

ANEXO B) TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD
(.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “Estudo prospectivo dos achados de ressonância magnética de pacientes com lesão axonal difusa traumática.”

PESQUISADORES: Ana Luiza Costa Zaninotto

CARGO/FUNÇÃO: . Psicólogo

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 06/78518

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Neurocirúrgica

PESQUISADORES: Fabrício Stewan Feltrin

CARGO/FUNÇÃO: . Médico

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 120937

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – O objetivo deste estudo será avaliar as relações entre a Lesão Axonal Difusa pelo Tensor de Difusão no comprometimento da qualidade de vida e aspectos neuropsicológicos relacionados à saúde no seguimento durante um ano e examinar a possibilidade de utilizar o Tensor de Difusão na identificação do comprometimento dos pacientes com Lesão Axonal Difusa.

2 – O paciente será avaliado em três momentos: 1) na fase aguda; 2) seis meses e 3) um ano após o diagnóstico de lesão difusa. Serão utilizados questionários e escalas que avaliam a qualidade de vida do paciente, seu estado de humor nos três momentos, juntamente com a realização do exame de ressonância magnética. Avaliação neuropsicológica será realizada nos momentos 2 e 3. Os aspectos socioeconômicos serão coletados apenas no primeiro encontro. Cada encontro terá duração de 30 minutos a uma hora.

3 – Nenhum dos procedimentos acima referidos oferecem riscos à saúde.

4 – Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo investigativo na qual pretende testar a hipótese que o tensor de difusão será um instrumento válido capaz de correlacionar os efeitos da lesão axonal difusa com características neuropsicológicas sofridas pelo paciente.

5 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores São a Ms. Ana Luiza Costa Zaninotto que podem ser encontrada na Divisão de Psicologia do ICHC_FMUSP, no telefone 3069-6188 e o Dr Fabrício Stewan Feltrin, que pode ser encontrado no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas no telefone 3069-8097. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

6 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

10 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Influência do padrão tractográfico da lesão axonal difusa traumática na qualidade de vida e aspectos neuropsicológicos em longo.”

Eu discuti com Ms. Ana Luiza Costa Zaninotto e com o Dr Fabrício Stewan Feltrin sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha _____ Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

ANEXO C: PROTOCOLO CLÍNICO DE AVALIAÇÃO

PROTOCOLO LESÃO AXONIAL DIFUSA

Grupo de Emergências Neurocirúrgicas Traumáticas do PSNC – HC - FMUSP

Médico: _____ Data: ____ / ____ / ____ .

DADOS IDENTIFICAÇÃO:

Nome do paciente: _____ Data Nascimento: ____ / ____ / ____ .

Endereço _____ completo: _____

 _____DADOS ADMISSÃO: Dia do traumatismo: ____ / ____ / ____ . Hora: Àt: ____
 Seg / Ter / Qua / Qui / Sex / Sab / Dom Pré-Hospitalar: SAMU-UR // Águia // Outro:

Mecanismo do traumatismo:

Glasgow na Cena do Trauma: _____ Glasgow Admissão: _____

Pupilas: Isocóricas X Anisocóricas Déficit Motor: () Não () Sim

Hipotensão: () Não () Sim Hipóxia: () Não () Sim

Monitoração da PIC: () Não () Sim Hipertensão Intracr.: () Não () Sim

DADOS RADIOLÓGICOS E DE IMAGEM:

Tipo de Lesão Encefálica Difusa pela TC segundo Marshall [Marshall, 1991](38):

I - sem lesão intracraniana visível na TC

II - cisternas presentes + DLM 0-5 mm e/ou lesões densidade alta ou mista
 <= 25 mlIII - cisternas comprimidas ou ausentes + DLM 0-5 mm e/ou lesões
 densidade alta ou mista <= 25 ml

IV - DLM > 5 mm sem lesões densidade alta ou mista > 25 ml

Localização da Lesão Encefálica Difusa pela RM segundo Gennarelli [Gennarelli, 1982](37):

LAD I - transição entre a substância cinzenta e branca nos hemisférios cerebrais

LAD II - corpo caloso + LAD I

LAD III - porção superior do tronco encefálico + LAD II

Classificação das Lesões Encefálicas pela RM segundo Gentry [Gentry, 1988](7):

I – Contusão cortical

II – Lesão axonal difusa

III – Lesão da substância cinzenta subcortical

IV – Lesão do tronco encefálico

Classificação das Lesões Encefálicas pela RM segundo Firsching [Firsching, 2001](45):

I – Lesão restrita aos hemisférios cerebrais

II – Lesão unilateral em qualquer localização no tronco encefálico com ou sem I

III – Lesão bilateral no mesencéfalo com ou sem I e/ou II

IV – Lesão bilateral da ponte com ou sem I e/ou II e/ou III

Classificação das Lesões Encefálicas pela RM a escala MAARS (número total de lesões definitivas):

DADOS SEGUIMENTO (após 1, 6 e 12 meses do traumatismo):

	1 m	6 m	12 m
Número de Lesões T2*			
Volume SB			
Relação Cho/Cre			
Anisotropia fracionada			
Transferência de Magnetização			

ANEXO D) TESTE DE TRILHAS

TESTE DE TRILHAS (TMT - A)
Parte A

Exemplo

TESTE DE TRILHAS

Parte B (TMT-B)

Exemplo

ANEXO E**HOPKINGS VERBAL LEARNING TEST**

HVLT	1	2	3	Ev. tardia
LEÃO				
ESMERALDA				
CAVALO				
CABANA				
SAFIRA				
HOTEL				
CAVERNA				
RUBI				
TIGRE				
PÉROLA				
VACA				
CHALÉ				
TOTAL				

RECONHECIMENTO

1. CAVALO	S	12. PEROLA	S	23. VACA	S
2. TOPÁZIO	N	13. CHALÉ	S	24. DIAMANTE	N
3. CAVERNA	S	14. ESMERALDA	S		
4. BALÃO	N	15. SAFIRA	S	Rec:.....PERC:.....CLASS:.....	
5. CAFE	N	16. CACHORRO	N		
6. LEÃO	S	17. APARTAMENTO	N	Ev. Imediata.....I.....I.....=.....	
7. CASA	N	18. CENTAVO	N		
8. RUBI	S	19. CABANA	S	PERC:.....CLASS:.....	
9. TIGRE	S	20. MONTANHA	N		
10. BARCO	N	21. GATO	N	Ev. Tardia.....	
11. LENÇO	N	22. HOTEL	S	PERC:.....CLASS:.....	

ANEXO-F: Dados dos pacientes: Idade, mecanismo de trauma, sexo, escolaridade e ECG na admissão do pronto atendimento.

PACIENTE	IDADE	MECANISMO DO TRAUMA	SEXO	ESCOLARIDADE	ECG
1	37	Atropelamento por auto	M	5	10
2	20	Acidente motociclístico	M	12	5
3	48	Atropelamento por auto	M	8	9
4	21	Acidente automobilístico	M	8	8
5	19	Acidente automobilístico	F	12	7
6	18	Acidente motociclístico	M	15	8
7	24	Acidente motociclístico	M	8	8
8	71	Acidente motociclístico	M	INDISPONÍVEL	7
9	27	Acidente motociclístico	M	13	10
10	29	Atropelamento por auto	F	8	6
11	30	Acidente motociclístico	F	INDISPONÍVEL	3
12	26	Acidente motociclístico	M	13	8
13	49	Acidente motociclístico	M	8	12
14	25	Acidente motociclístico	M	12	3
15	27	Acidente automobilístico	M	12	11
16	21	Acidente motociclístico	M	INDISPONÍVEL	8
17	26	Acidente motociclístico	M	8	12
18	21	Acidente automobilístico	M	12	6
19	26	Acidente motociclístico	M	12	12
20	48	Acidente motociclístico	M	16	6
21	20	Atropelamento por auto	M	INDISPONÍVEL	12
22	28	Acidente automobilístico	M	12	6
23	28	Acidente motociclístico	M	12	3
24	44	Heteroagressão	F	12	7
Média	30,5	N/A	N/A	10,9	7,8
Desvio Padrão	12,5	N/A	N/A	2,7	2,8

ANEXO-G: Valores de volume de substância branca da soma de ambos os hemisférios cerebrais dos pacientes (em mm³) nos 3 exames de RM.

PACIENTE	VSB 1	VSB 2	VSB 3
1	496195	490205	450672
2	507991	494239	481849
3	506724	506794	490303
4	428662	426360	413705
5	371340	363070	340383
6	482303	479725	466458
7	474601	464953	467280
8	381319	380814	373292
9	493451	482581	477912
10	324355	317764	316460
11	500510	490879	472793
12	441646	434281	423267
13	476923	471366	456021
14	510931	500261	470531
15	421275	424963	417518
16	428587	421143	415363
17	517453	516128	508937
18	426679	417394	398199
19	445784	449149	439844
20	461234	460291	453501
21	460788	463617	442712
22	511242	510364	499645
23	469039	472316	443659
24	469039	472316	443659
Média	456514,7	452259,3	437957,3
Desvio Padrão	49893,9	49629,0	48388,8

Nota: VSB 1: Volume da substância branca no exame 1; VSB 2: Volume da substância branca no exame 2; VSB 3: Volume da substância branca no exame 3;

ANEXO-H: Valores de volume cerebral total de ambos os hemisférios cerebrais dos pacientes (em mm³) nos 3 exames de RM.

PACIENTE	VCT 1	VCT 2	VCT 3
1	1093779	1057251	1034788
2	1194655	1207871	1165991
3	1176573	1162136	1148819
4	1068889	1089415	1053704
5	977046	976497	929516
6	1237378	1236157	1203483
7	1186435	1163140	1164848
8	941710	934773	924313
9	1178411	1186837	1177859
10	816824	804580	795558
11	1123893	1135486	1116835
12	1085933	1080074	1058381
13	1127911	1129573	1110386
14	1269729	1254922	1221012
15	1089211	1107332	1071180
16	1115049	1102739	1113705
17	1231976	1222966	1215540
18	1057303	1055726	1038258
19	1087375	1109225	1089740
20	1116431	1113477	1104650
21	1164593	1173266	1146589
22	1075168	1074907	1063915
23	1116816	1136083	1102577
24	873167	861973	852969
Média	1100260,6	1099016,9	1079359,0
Desvio padrão	107155,6	109011,1	107253,3

Nota: VCT 1: volume cerebral total no exame 1; VCT 2: volume cerebral total no exame 2; VCT 3: volume cerebral total no exame 3;

ANEXO-I: Valores de volume da substância cinzenta cortical de ambos os hemisférios cerebrais dos pacientes (em mm³) nos 3 exames de RM.

PACIENTE	VCC 1	VCC 2	VCC 3
1	424536	398225	418148
2	465483	505910	483971
3	481569	473597	481982
4	441451	460694	445683
5	430004	440409	424654
6	548721	551516	533367
7	504980	492956	492860
8	399163	391580	392215
9	482316	501656	499888
10	358065	354563	349682
11	438640	460754	463852
12	448879	455236	452916
13	460036	466869	463316
14	542191	539645	542021
15	469332	480049	454627
16	499572	498104	516977
17	521911	515383	517717
18	448564	459499	463009
19	460053	477048	467252
20	476634	472927	472927
21	501040	506389	507201
22	458457	460176	467691
23	461749	477226	478127
24	399941	291257	406685
Média	463470	467986	466532
Desvio padrão	44584	47054	45279

Nota: VCC 1: volume da substância cinzenta cortical no exame 1; VCC 2: volume da substância cinzenta cortical no exame 2; VCC 3: volume da substância cinzenta cortical no exame 3;

ANEXO-J: Valores de volume da substância cinzenta subcortical de ambos os hemisférios cerebrais dos pacientes (em mm³) nos 3 exames de RM.

PACIENTE	VCS 1	VCS 2	VCS 3
1	58431	55738	53964
2	59621	55849	54029
3	68366	66598	63610
4	64464	64262	63048
5	53620	52472	49539
6	69376	67423	66730
7	66578	65261	65007
8	50731	50333	48654
9	63930	62923	61887
10	45805	45300	44495
11	57495	56015	55135
12	61348	59245	57869
13	58617	58223	58157
14	66176	65546	63776
15	60003	60487	59264
16	64505	63596	62847
17	62959	62041	61133
18	52598	51621	50989
19	62386	62431	62080
20	57499	54695	54695
21	66459	65669	63902
22	61645	62304	59707
23	55758	55402	54092
24	54062	53500	54224
Média	60101,3	59038,9	57868,0
Desvio Padrão	5929,4	5917,0	5863,9

Nota: VCS 1: volume da substância cinzenta subcortical no exame 1; VCS 2: volume da substância cinzenta subcortical no exame 2; VCS 3: volume da substância cinzenta subcortical no exame 3;

ANEXO-K: Valores dos escores brutos (em segundos) nos testes de trilhas durante as avaliações neuropsicológicas.

PACIENTE	TMT A 1	TMT B 1	TMT A 2	TMT B 2
1	78	300	57	230
2	60	335	24	99
3	92	N/R	96	300
4	36	65	30	66
5	72	131	57	79
6	21	49	17	47
7	27	59	32	67
8	N/R	N/R	N/R	N/R
9	22	62	18	74
10	90	264	60	134
11	48	114	39	103
12	41	91	42	80
13	55	118	N/R	121
14	40	85	51	93
15	34	92	18	68
16	33	134	27	63
17	27	70	22	56
18	28	73	22	75
19	44	104	43	103
20	37	97	30	108
21	40	120	N/R	N/R
22	N/R	N/R	28	62
23	46	88	36	103
24	184	300	180	300
Média	52,5	131,0	44,2	101,5
Desvio Padrão	35,8	87,8	36,4	59,8

Nota: TMT A 1: Teste Trail Making Test A na avaliação neuropsicológica realizada aos 6 meses; TMT B 1: Teste Trail Making Test B na avaliação neuropsicológica realizada aos 6 meses; TMT A 2: Teste Trail Making Test A na avaliação neuropsicológica realizada aos 12 meses; TMT B 2: Teste Trail Making Test B na avaliação neuropsicológica realizada aos 12 meses.

ANEXO-L: Valores dos escores brutos (em número de palavras) nos testes de de memória durante as avaliações neuropsicológicas.

PACIENTE	HVLT-RI 1	HVLT-RT 1	HVLT-R 1	HVLT-RI 2	HVLT-RT 2	HVLT-R 2
1	12	1	10	12	3	9
2	17	4	11	22	7	10
3	14	5	10	20	7	11
4	15	5	10	16	4	10
5	17	8	11	31	10	11
6	22	7	10	20	6	7
7	13	5	9	22	0	11
8	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
9	20	5	9	25	8	11
10	25	9	12	29	9	11
11	9	0	3	18	4	8
12	19	5	9	22	6	12
13	22	5	8	20	6	10
14	19	7	9	28	9	11
15	30	9	12	25	8	12
16	20	6	10	25	7	10
17	24	9	12	24	9	12
18	22	7	11	26	6	12
19	20	7	9	26	10	11
20	14	4	9	18	8	8
21	18	7	11	N/R	N/R	N/R
22	N/R	N/R	N/R	27	7	10
23	22	0	10	17	0	9
24	14	2	4	13	3	3
Média	18,5	5,3	9,5	22,1	6,2	10,0
Desvio Padrão	4,9	2,7	2,2	5,1	2,9	2,1

Nota: HVLT-RI 1: Hopkins Verbal Learning Test reconhecimento imediato na avaliação neuropsicológica realizada aos 6 meses; HVLT-RT 1: Hopkins Verbal Learning Test reconhecimento tardio na avaliação neuropsicológica realizada aos 6 meses; HVLT-R 1: Hopkins Verbal Learning Test recordação na avaliação neuropsicológica realizada aos 6 meses; HVLT-RI 2: Hopkins Verbal Learning Test reconhecimento imediato na avaliação neuropsicológica realizada aos 12 meses; HVLT-RT 2: Hopkins Verbal Learning Test reconhecimento tardio na avaliação neuropsicológica realizada aos 12 meses; HVLT-R 2: Hopkins Verbal Learning Test recordação na avaliação neuropsicológica realizada aos 12 meses;

ANEXO-M: Valores da carga lesional total e classificação da LAD segundo a escala de Adams e Gennarelli.

PACIENTE	MARS T	A&G
1	270	3
2	179	3
3	53	2
4	174	3
5	92	1
6	133	2
7	24	1
8	52	3
9	91	1
10	15	1
11	222	2
12	227	3
13	57	1
14	175	2
15	22	1
16	321	3
17	44	1
18	333	3
19	110	1
20	50	1
21	187	1
22	67	3
23	140	3
24	33	1
		Classe 1=11
		Classe 2=4
Média	128,0	Classe 3=9
Desvio padrão	95,3	-

NOTA: MARS: carga lesional segundo tabela Microbleed Anatomical and Rating Scale;
A&G: classificação segundo a escala de Adams e Gennarelli.

ANEXO-N: Carga lesional em cada um dos compartimentos pormenorizados na tabela MARS segundo a escala de Adams e Gennarelli

PACIENTE	Tr	Cer	Gg B	Ta	CI	CE	CC	Fr	Pa	Te	Oc	In	PV
1	0	1	2	2	0	0	11	130	36	58	24	0	6
2	2	0	16	0	0	0	2	80	3	52	2	3	17
3	0	0	0	0	0	0	5	32	0	6	0	0	0
4	1	0	0	0	0	0	0	61	10	75	27	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	60	2	29	1	0	0
6	0	0	5	0	0	0	12	86	10	21	0	0	0
7	0	0	8	0	8	0	0	8	0	0	0	0	0
8	0	2	4	1	0	0	0	33	8	4	0	0	0
9	1	0	5	0	0	0	0	31	7	45	0	0	2
10	0	0	2	1	0	0	0	4	0	8	0	0	0
11	0	0	12	3	0	0	39	75	39	32	9	13	0
12	1	0	9	1	0	0	0	95	0	77	39	4	4
13	0	0	4	0	0	0	0	40	1	6	2	0	4
14	0	0	0	2	0	0	37	67	21	29	19	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	18	4	0	0	0	0
16	9	13	0	0	0	0	14	68	67	133	12	5	0
17	0	0	8	0	0	0	0	20	0	9	4	3	0
18	2	0	8	0	0	0	31	191	36	63	2	0	3
19	0	0	10	0	0	0	0	66	8	22	4	0	0
20	0	0	9	4	0	0	0	23	0	12	2	0	0
21	3	0	11	23	0	0	2	99	0	38	11	0	0
22	2	0	3	3	0	0	0	16	4	38	0	0	0
23	4	0	1	0	0	0	0	91	8	26	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	17	0	4	0	0	0
Média	1,0	0,7	4,9	1,7	0,3	0,0	6,4	58,8	11,0	32,8	6,6	1,2	1,5
Desvio padrão	2,0	2,7	4,7	4,7	1,6	0,0	12,1	43,9	17,0	31,7	10,5	2,9	3,7

Nota: Tr: tronco cerebral; Cer : cerebelo; GgB: Gânglios da Base; Ta: tálamos; CI: Cápsulas Internas; CE: Cápsulas externas; CC: Corpo Caloso; Fr: lobo Frontal; PA: Lobo Parietal; Te: lobo Temporal; Oc: lobo Occipital; In: lobo insular; PV: substância branca periventricular profunda.

9. Referências Bibliográficas

(CDC), C. F. D. C. A. P. CDC grand rounds: reducing severe traumatic brain injury in the United States. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 62, n. 27, p. 549-52, Jul 2013. ISSN 1545-861X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842444> >.

ADAMS, H. et al. Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to 'primary brain-stem damage' in head injury. **Brain**, v. 100, n. 3, p. 489-502, Sep 1977. ISSN 0006-8950 (Print)0006-8950. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

ADAMS, J. H. et al. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. **Histopathology**, v. 15, n. 1, p. 49-59, Jul 1989. ISSN 0309-0167. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2767623> >.

_____. Diffuse axonal injury in non-missile head injury. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 54, n. 6, p. 481-3, Jun 1991. ISSN 0022-3050. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1880506> >.

_____. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. **Ann Neurol**, v. 12, n. 6, p. 557-63, Dec 1982. ISSN 0364-5134 (Print)0364-5134. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410120610> >.

ADLE-BIASSETTE, H. et al. Beta AP deposition and head trauma. **Neurobiol Aging**, v. 17, n. 3, p. 415-9, 1996 May-Jun 1996. ISSN 0197-4580. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8725903> >.

ANDRIESSEN, T.; JACOBS, B.; VOS, P. E. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. **J Cell Mol Med**, v. 14, n. 10, p. 2381-92, Oct 2010. ISSN 1582-1838 (Print)1582-4934 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01164.x> >.

ARMSTRONG, R. C. et al. White matter involvement after TBI: Clues to axon and myelin repair capacity. **Exp Neurol**, v. 275 Pt 3, p. 328-33, Jan 2016. ISSN 0014-4886. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.02.011> >.

BENDLIN, B. B. et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. **Neuroimage**, v. 42, n. 2, p. 503-14, Aug 2008. ISSN 1095-9572. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18556217> >.

BIGLER, E. D. Anterior and middle cranial fossa in traumatic brain injury: relevant neuroanatomy and neuropathology in the study of neuropsychological outcome. **Neuropsychology**, v. 21, n. 5, p. 515-31, Sep 2007. ISSN 0894-4105 (Print)0894-4105. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.21.5.515> >.

- BIGLER, E. D. et al. The Relation of Focal Lesions to Cortical Thickness in Pediatric Traumatic Brain Injury. **J Child Neurol**, Jun 24 2016. ISSN 0883-0738. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1177/0883073816654143> >.
- BLUMBERGS, P. C.; JONES, N. R.; NORTH, J. B. Diffuse axonal injury in head trauma. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 52, n. 7, p. 838-41, Jul 1989. ISSN 0022-3050 (Print)0022-3050. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- BRANDT, J. The hopkins verbal learning test: Development of a new memory test with six equivalent forms. **Clinical Neuropsychologist - CLIN NEUROPSYCHOL**, v. 5, n. 2, 1991. ISSN 0920-1637. Disponível em: < http://www.researchgate.net/publication/247492487_The_hopkins_verbal_learning_test_Development_of_a_new_memory_test_with_six_equivalent_forms >.
- BREZOVA, V. et al. Prospective longitudinal MRI study of brain volumes and diffusion changes during the first year after moderate to severe traumatic brain injury. **Neuroimage Clin**, v. 5, p. 128-40, 2014. ISSN 2213-1582. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25068105> >.
- CAJAL, S. R. Y. **Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nerviosa**. España: Imprensa de Hijos de Nicolás Moya, 1914.
- CHASTAIN, C. A. et al. Predicting outcomes of traumatic brain injury by imaging modality and injury distribution. **J Neurotrauma**, v. 26, n. 8, p. 1183-96, Aug 2009. ISSN 1557-9042. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19317591> >.
- CORRIGAN, J. D.; SELASSIE, A. W.; ORMAN, J. A. The epidemiology of traumatic brain injury. **J Head Trauma Rehabil**, v. 25, n. 2, p. 72-80, Mar-Apr 2010. ISSN 0885-9701. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/HTR.0b013e3181ccc8b4> >.
- CORSO, P. et al. Incidence and lifetime costs of injuries in the United States. **Inj Prev**, v. 12, n. 4, p. 212-8, Aug 2006. ISSN 1353-8047 (Print)1353-8047. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1136/ip.2005.010983> >.
- DESIKAN, R. S. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **Neuroimage**, United States, v. 31, n. 3, p. 968-80, 2006. ISSN 1053-8119 (Print)1053-8119 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021> >.
- DING, K. et al. Cerebral atrophy after traumatic white matter injury: correlation with acute neuroimaging and outcome. **J Neurotrauma**, v. 25, n. 12, p. 1433-40, Dec 2008. ISSN 0897-7151. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072588> >.

- ERB, D. E.; POVLISHOCK, J. T. Axonal damage in severe traumatic brain injury: an experimental study in cat. **Acta Neuropathol**, v. 76, n. 4, p. 347-58, 1988. ISSN 0001-6322 (Print)0001-6322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- FARBOTA, K. D. et al. Longitudinal volumetric changes following traumatic brain injury: a tensor-based morphometry study. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 18, n. 6, p. 1006-18, Nov 2012. ISSN 1355-6177. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1017/s1355617712000835> >.
- FINKELSTEIN, E. A. **Incidence and economic burden of injuries in the United States**. New York: Oxford University Press, 2006.
- FISCHL, B.; DALE, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 97, n. 20, p. 11050-5, Sep 26 2000. ISSN 0027-8424 (Print)0027-8424. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.200033797> >.
- FISCHL, B. et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. **Neuron**, v. 33, n. 3, p. 341-55, Jan 31 2002. ISSN 0896-6273 (Print)0896-6273. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- _____. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. **Neuroimage**, v. 23 Suppl 1, p. S69-84, 2004. ISSN 1053-8119 (Print)1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.016> >.
- _____. Automatically parcellating the human cerebral cortex. **Cereb Cortex**, v. 14, n. 1, p. 11-22, Jan 2004. ISSN 1047-3211 (Print)1047-3211. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- GENNARELLI, T. A. et al. Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury. **J Neurosurg**, v. 56, n. 1, p. 26-32, Jan 1982. ISSN 0022-3085 (Print)0022-3085. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1982.56.1.0026> >.
- GENTLEMAN, S. M. et al. Axonal injury: a universal consequence of fatal closed head injury? **Acta Neuropathol**, v. 89, n. 6, p. 537-43, 1995. ISSN 0001-6322 (Print)0001-6322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- GENTRY, L. R. Imaging of closed head injury. **Radiology**, v. 191, n. 1, p. 1-17, Apr 1994. ISSN 0033-8419 (Print)0033-8419. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.191.1.8134551> >.
- GENTRY, L. R.; GODERSKY, J. C.; THOMPSON, B. MR imaging of head trauma: review of the distribution and radiopathologic features of traumatic lesions. **AJR Am J Roentgenol**, v. 150, n. 3, p. 663-72, Mar 1988. ISSN 0361-803X (Print)0361-803x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.150.3.663> >.

- GEOFFROY, C. G.; ZHENG, B. Myelin-Associated Inhibitors in Axonal Growth After CNS Injury. **Curr Opin Neurobiol**, v. 0, p. 31-8, Aug 2014. ISSN 0959-4388 (Print)1873-6882 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2014.02.012> >.
- GODEFROY, O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. **J Neurol**, v. 250, n. 1, p. 1-6, Jan 2003. ISSN 0340-5354 (Print)0340-5354. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-003-0918-2> >.
- GREEN, R. E. A. et al. Scale and pattern of atrophy in the chronic stages of moderate-severe TBI. **Front Hum Neurosci**, v. 8, 2014. ISSN 1662-5161 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00067> >.
- GREGOIRE, S. M. et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. **Neurology**, v. 73, n. 21, p. 1759-66, Nov 24 2009. ISSN 0028-3878. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d> >.
- HEDMAN, A. M. et al. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. **Hum Brain Mapp**, v. 33, n. 8, p. 1987-2002, Aug 2012. ISSN 1065-9471. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21334> >.
- HEILBRONNER, R. L. et al. Lateralized brain damage and performance on trail making A and B, Digit Span Forward and Backward, and TPT Memory and Location. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 6, n. 4, p. 251-8, 1991. ISSN 0887-6177 (Print)0887-6177. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- HOFMAN, P. A. et al. MR imaging, single-photon emission CT, and neurocognitive performance after mild traumatic brain injury. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 22, n. 3, p. 441-9, Mar 2001. ISSN 0195-6108 (Print)0195-6108. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- IRIMIA, A. et al. Comparison of acute and chronic traumatic brain injury using semi-automatic multimodal segmentation of MR volumes. **J Neurotrauma**, v. 28, n. 11, p. 2287-306, Nov 2011. ISSN 1557-9042. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21787171> >.
- _____. Structural and connectomic neuroimaging for the personalized study of longitudinal alterations in cortical shape, thickness and connectivity after traumatic brain injury. **J Neurosurg Sci**, v. 58, n. 3, p. 129-44, Sep 2014. ISSN 0390-5616. Disponível em: < <https://http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844173> >.

- JELLINGER, K. A. Head injury and dementia. **Curr Opin Neurol**, v. 17, n. 6, p. 719-23, Dec 2004. ISSN 1350-7540. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542981> >.
- JOHNSON, V. E.; STEWART, W.; SMITH, D. H. Traumatic brain injury and amyloid- β pathology: a link to Alzheimer's disease? **Nat Rev Neurosci**, v. 11, n. 5, p. 361-70, May 2010. ISSN 1471-0048. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216546> >.
- _____. Widespread τ and amyloid- β pathology many years after a single traumatic brain injury in humans. **Brain Pathol**, v. 22, n. 2, p. 142-9, Mar 2012. ISSN 1750-3639. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714827> >.
- JONES, P. A. et al. Measuring the burden of secondary insults in head-injured patients during intensive care. **J Neurosurg Anesthesiol**, v. 6, n. 1, p. 4-14, Jan 1994. ISSN 0898-4921 (Print)0898-4921. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- JOVICICH, J. et al. Brain morphometry reproducibility in multi-center 3T MRI studies: a comparison of cross-sectional and longitudinal segmentations. **Neuroimage**, v. 83, p. 472-84, Dec 2013. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.007> >.
- KANE, M. J. et al. A mouse model of human repetitive mild traumatic brain injury. **J Neurosci Methods**, v. 203, n. 1, p. 41-9, Jan 2012. ISSN 1872-678X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930157> >.
- KATZ, D. I.; ALEXANDER, M. P. Traumatic brain injury. Predicting course of recovery and outcome for patients admitted to rehabilitation. **Arch Neurol**, v. 51, n. 7, p. 661-70, Jul 1994. ISSN 0003-9942 (Print)0003-9942. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- KENNEY, K. et al. Cerebral Vascular Injury in Traumatic Brain Injury. **Exp Neurol**, v. 275 Pt 3, p. 353-66, Jan 2016. ISSN 0014-4886. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.05.019> >.
- LI, L. et al. The Association Between Apolipoprotein E and Functional Outcome After Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 46, p. e2028, Nov 2015. ISSN 1536-5964. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26579811> >.
- LIMA, D. P. et al. Quality of life and neuropsychological changes in mild head trauma. Late analysis and correlation with S100B protein and cranial CT scan performed at hospital admission. **Injury**, v. 39, n. 5, p. 604-11, May 2008. ISSN 0020-1383 (Print)0020-1383. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2007.11.008> >.

- LIU, J.; KOU, Z.; TIAN, Y. Diffuse axonal injury after traumatic cerebral microbleeds: an evaluation of imaging techniques. **Neural Regen Res**, v. 9, n. 12, p. 1222-30, Jun 2014. ISSN 1673-5374. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25206786> >.
- LIU, T. et al. Cerebral microbleeds: burden assessment by using quantitative susceptibility mapping. **Radiology**, v. 262, n. 1, p. 269-78, Jan 2012. ISSN 0033-8419. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.11110251> >.
- LOANE, D. J.; STOICA, B. A.; FADEN, A. I. Neuroprotection for traumatic brain injury. **Handb Clin Neurol**, v. 127, p. 343-66, 2015. ISSN 0072-9752 (Print). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-52892-6.00022-2> >.
- LUCCICHENTI, G. et al. 3 Tesla is twice as sensitive as 1.5 Tesla magnetic resonance imaging in the assessment of diffuse axonal injury in traumatic brain injury patients. **Funct Neurol**, Italy, v. 25, n. 2, p. 109-14, 2010. ISSN 0393-5264 (Print)0393-5264 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- MACKENZIE, J. D. et al. Brain atrophy in mild or moderate traumatic brain injury: a longitudinal quantitative analysis. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 23, n. 9, p. 1509-15, Oct 2002. ISSN 0195-6108 (Print)0195-6108. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- MAGNONI, S. et al. Quantitative assessments of traumatic axonal injury in human brain: concordance of microdialysis and advanced MRI. **Brain**, Jun 17 2015. ISSN 0006-8950. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv152> >.
- MAMERE, A. E. et al. Evaluation of delayed neuronal and axonal damage secondary to moderate and severe traumatic brain injury using quantitative MR imaging techniques. **AJNR Am J Neuroradiol**, United States, v. 30, n. 5, p. 947-52, 2009. ISSN 1936-959X (Electronic)0195-6108 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1477> >.
- MARCOUX, J. et al. Persistent metabolic crisis as measured by elevated cerebral microdialysis lactate-pyruvate ratio predicts chronic frontal lobe brain atrophy after traumatic brain injury. **Crit Care Med**, v. 36, n. 10, p. 2871-7, Oct 2008. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318186a4a0> >.
- MARKLUND, N. et al. Monitoring of brain interstitial total tau and beta amyloid proteins by microdialysis in patients with traumatic brain injury. **J Neurosurg**, v. 110, n. 6, p. 1227-37, Jun 2009. ISSN 0022-3085 (Print)0022-3085. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3171/2008.9.jns08584> >.
- MARSHALL, L. F. et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. **J Neurotrauma**, v. 9 Suppl 1, p. S287-92, Mar 1992. ISSN 0897-7151. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1588618> >.

- MARTIN, R. M. et al. Traumatic hemorrhagic brain injury: impact of location and resorption on cognitive outcome. **J Neurosurg**, p. 1-9, May 27 2016. ISSN 0022-3085. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3171/2016.3.jns151781> >.
- MAXWELL, W. L. et al. Massive astrocytic swelling in response to extracellular glutamate--a possible mechanism for post-traumatic brain swelling? **Acta Neurochir Suppl (Wien)**, v. 60, p. 465-7, 1994. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- _____. Post-acute alterations in the axonal cytoskeleton after traumatic axonal injury. **J Neurotrauma**, v. 20, n. 2, p. 151-68, Feb 2003. ISSN 0897-7151 (Print)0897-7151. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1089/08977150360547071> >.
- MAXWELL, W. L.; POVLISHOCK, J. T.; GRAHAM, D. L. A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review. **J Neurotrauma**, v. 14, n. 7, p. 419-40, Jul 1997. ISSN 0897-7151. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9257661> >.
- MCKEE, A. C. et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. **J Neuropathol Exp Neurol**, v. 68, n. 7, p. 709-35, Jul 2009. ISSN 0022-3069 (Print)0022-3069. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181a9d503> >.
- _____. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. **Brain Pathol**, v. 25, n. 3, p. 350-64, May 2015. ISSN 1750-3639. Disponível em: < <https://http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25904048> >.
- MEYTHALER, J. M. et al. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 82, n. 10, p. 1461-71, Oct 2001. ISSN 0003-9993. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588754> >.
- _____. Current concepts: Diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 82, n. 10, p. 1461-1471, 01/10/2001 2001. ISSN 0003-9993. Disponível em: < <http://www.archives-pmr.org/article/S0003999301969485/abstract> >.Disponível em: < <http://www.archives-pmr.org/article/S0003999301969485/fulltext> >.Disponível em: < <http://www.archives-pmr.org/article/S0003999301969485/pdf> >.
- MEZ, J.; STERN, R. A.; MCKEE, A. C. Chronic traumatic encephalopathy: where are we and where are we going? **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 13, n. 12, p. 407, Dec 2013. ISSN 1534-6293. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136455> >.

- MIERZWA, A. J. et al. Components of myelin damage and repair in the progression of white matter pathology after mild traumatic brain injury. **J Neuropathol Exp Neurol**, v. 74, n. 3, p. 218-32, Mar 2015. ISSN 0022-3069. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/nen.0000000000000165> >.
- MITTL, R. L. et al. Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild head injury and normal head CT findings. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 15, n. 8, p. 1583-9, Sep 1994. ISSN 0195-6108 (Print)0195-6108. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- MOENNINGHOFF, C. et al. Diffuse axonal injury at ultra-high field MRI. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0122329, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122329> >.
- MOUZON, B. et al. Repetitive mild traumatic brain injury in a mouse model produces learning and memory deficits accompanied by histological changes. **J Neurotrauma**, v. 29, n. 18, p. 2761-73, Dec 10 2012. ISSN 0897-7151. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2012.2498> >.
- NG, K. et al. Magnetic resonance imaging evidence of progression of subacute brain atrophy in moderate to severe traumatic brain injury. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 89, n. 12 Suppl, p. S35-44, Dec 2008. ISSN 0003-9993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2008.07.006> >.
- O'NEIL-PIROZZI, T. M. et al. Test-re-test reliability of the Hopkins Verbal Learning Test-Revised in individuals with traumatic brain injury. **Brain Inj**, v. 26, n. 12, p. 1425-30, 2012. ISSN 0269-9052. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3109/02699052.2012.694561> >.
- OJO, J. O. et al. Ultrastructural Changes in the White and Gray Matter of Mice at Chronic Time Points After Repeated Concussive Head Injury. **J Neuropathol Exp Neurol**, v. 74, n. 10, p. 1012-35, Oct 2015. ISSN 1554-6578. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26360375> >.
- OMALU, B. I. et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. **Neurosurgery**, v. 59, n. 5, p. 1086-92; discussion 1092-3, Nov 2006. ISSN 0148-396x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000245601.69451.27> >.
- _____. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. **Neurosurgery**, v. 57, n. 1, p. 128-34; discussion 128-34, Jul 2005. ISSN 0148-396x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- PARIZEL, P. M. et al. Imaging findings in diffuse axonal injury after closed head trauma. **Eur Radiol**, v. 8, n. 6, p. 960-5, 1998. ISSN 0938-7994 (Print)0938-7994. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

- POVLISHOCK, J. T. Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathobiological implications. **Brain Pathol**, v. 2, n. 1, p. 1-12, Jan 1992. ISSN 1015-6305 (Print)1015-6305. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- POVLISHOCK, J. T.; KATZ, D. I. Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. **J Head Trauma Rehabil**, v. 20, n. 1, p. 76-94, Jan-Feb 2005. ISSN 0885-9701 (Print)0885-9701. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- REILLY, P. L. Brain injury: the pathophysiology of the first hours. 'Talk and Die revisited'. **J Clin Neurosci**, v. 8, n. 5, p. 398-403, Sep 2001. ISSN 0967-5868 (Print)0967-5868. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1054/jocn.2001.0916> >.
- REITAN, R. M. The relation of the trail making test to organic brain damage. **J Consult Psychol**, v. 19, n. 5, p. 393-4, Oct 1955. ISSN 0095-8891 (Print)0022-006x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- REUTER, M. et al. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. **Neuroimage**, United States, v. 61, n. 4, p. 1402-18, 2012. ISSN 1095-9572 (Electronic)1053-8119 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084> >.
- ROSS, D. E. Review of longitudinal studies of MRI brain volumetry in patients with traumatic brain injury. **Brain Inj**, v. 25, n. 13-14, p. 1271-8, 2011. ISSN 1362-301X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077533> >.
- _____. Review of longitudinal studies of MRI brain volumetry in patients with traumatic brain injury. <http://dx.doi.org/10.3109/02699052.2011.624568>, 2011-11-11 2011. Disponível em: < <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/02699052.2011.624568> >.
- ROSS, D. E. et al. Back to the future: estimating pre-injury brain volume in patients with traumatic brain injury. **Neuroimage**, v. 102 Pt 2, p. 565-78, Nov 15 2014. ISSN 1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.043> >.
- _____. Man versus machine: comparison of radiologists' interpretations and NeuroQuant(R) volumetric analyses of brain MRIs in patients with traumatic brain injury. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 25, n. 1, p. 32-9, Winter 2013. ISSN 0895-0172. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11120377> >.
- SHITAKA, Y. et al. Repetitive closed-skull traumatic brain injury in mice causes persistent multifocal axonal injury and microglial reactivity. **J Neuropathol Exp Neurol**, v. 70, n. 7, p. 551-67, Jul 2011. ISSN 0022-3069. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e31821f891f> >.

- SHIVELY, S. et al. Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? **Arch Neurol**, v. 69, n. 10, p. 1245-51, Oct 2012. ISSN 1538-3687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776913> >.
- SIDAROS, A. et al. Long-term global and regional brain volume changes following severe traumatic brain injury: a longitudinal study with clinical correlates. **Neuroimage**, v. 44, n. 1, p. 1-8, Jan 2009. ISSN 1095-9572. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804539> >.
- SINGLETON, R. H. et al. Traumatically induced axotomy adjacent to the soma does not result in acute neuronal death. **J Neurosci**, v. 22, n. 3, p. 791-802, Feb 1 2002. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- STEHLING, C. et al. Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: a comparative study at 1.5 and 3.0 T. **Acad Radiol**, v. 15, n. 7, p. 895-900, Jul 2008. ISSN 1076-6332 (Print)1076-6332. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2008.01.013> >.
- STRANGMAN, G. E. et al. Regional brain morphometry predicts memory rehabilitation outcome after traumatic brain injury. **Front Hum Neurosci**, v. 4, p. 182, 2010. ISSN 1662-5161. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2010.00182> >.
- _____. Fractional anisotropy helps predicts memory rehabilitation outcome after traumatic brain injury. **NeuroRehabilitation**, v. 31, n. 3, p. 295-310, 2012. ISSN 1053-8135. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3233/nre-2012-0797> >.
- TOMAIUOLO, F. et al. Memory and anatomical change in severe non missile traumatic brain injury: approximately 1 vs. approximately 8 years follow-up. **Brain Res Bull**, v. 87, n. 4-5, p. 373-82, Mar 10 2012. ISSN 0361-9230. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.01.008> >.
- TOPAL, N. B. et al. MR imaging in the detection of diffuse axonal injury with mild traumatic brain injury. **Neurol Res**, v. 30, n. 9, p. 974-8, Nov 2008. ISSN 0161-6412 (Print)0161-6412. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1179/016164108x323799> >.
- TRIVEDI, M. A. et al. Longitudinal changes in global brain volume between 79 and 409 days after traumatic brain injury: relationship with duration of coma. **J Neurotrauma**, v. 24, n. 5, p. 766-71, May 2007. ISSN 0897-7151 (Print). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2006.0205> >.
- TURKEN, A. U. et al. Multimodal surface-based morphometry reveals diffuse cortical atrophy in traumatic brain injury. **BMC Med Imaging**, v. 9, p. 20, 2009. ISSN 1471-2342. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20043859> >.

VAN DEN HEUVEL, C.; THORNTON, E.; VINK, R. Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: a review. **Prog Brain Res**, v. 161, p. 303-16, 2007. ISSN 0079-6123. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17618986> >.

WARNER, M. A. et al. Assessing spatial relationships between axonal integrity, regional brain volumes, and neuropsychological outcomes after traumatic axonal injury. **J Neurotrauma**, v. 27, n. 12, p. 2121-30, Dec 2010. ISSN 1557-9042. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20874032> >.

_____. Regionally selective atrophy after traumatic axonal injury. **Arch Neurol**, v. 67, n. 11, p. 1336-44, Nov 2010. ISSN 1538-3687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625067> >.

WRIGHT, M. J. et al. Early metabolic crisis-related brain atrophy and cognition in traumatic brain injury. **Brain Imaging Behav**, v. 7, n. 3, p. 307-15, Sep 2013. ISSN 1931-7565. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23636971> >.

XIONG, K.-L. et al. Diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy in traumatic brain injury: a review of recent literature. **Brain Imaging and Behavior**, p. 1-10, 2014. ISSN 1931-7565. Disponível em: < <http://link.springer.com/article/10.1007/s11682-013-9288-2> >. Disponível em: < <http://link.springer.com/article/10.1007/s11682-013-9288-2/fulltext.html> >. Disponível em: < <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11682-013-9288-2.pdf> >.

YATES, P. A. et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. **Front Neurol**, v. 4, p. 205, Jan 6 2014. ISSN 1664-2295. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2013.00205> >.

YOGANANDAN, N. et al. Influence of angular acceleration-deceleration pulse shapes on regional brain strains. **J Biomech**, v. 41, n. 10, p. 2253-62, Jul 19 2008. ISSN 0021-9290 (Print)0021-9290. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.04.019> >.

ZENG, Y. et al. Progesterone for Acute Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0140624, 2015. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0140624> >.