

Fábio Augusto Ribeiro Dalprá

Análise por ressonância magnética funcional em repouso em jogadores de futebol aposentados com longa exposição a traumatismos cranioencefálicos leves



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

Programa de Radiologia

Orientadora: Dr^a. Maria da Graça Morais Martin

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2022**

Fábio Augusto Ribeiro Dalprá

Análise por ressonância magnética funcional em repouso em jogadores de futebol aposentados com longa exposição a traumatismos cranioencefálicos leves

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

Programa de Radiologia

Orientadora: Dr^a. Maria da Graça Morais Martin

**São Paulo
2022**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dalprá, Fábio Augusto Ribeiro
Análise por ressonância magnética funcional em
repouso em jogadores de futebol aposentados com
longa exposição a traumatismos cranioencefálicos
leves / Fábio Augusto Ribeiro Dalprá. -- São Paulo,
2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientadora: Maria da Graça Morais Martin.

Descritores: 1.Imagemamento por ressonância
magnética 2.Descanso 3.Encefalopatia traumática
crônica 4.Jogadores de futebol 5.Traumatismos
craniocerebrais

USP/FM/DBD-470/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: DALPRÁ, Fábio Augusto Ribeiro

Título: Análise por ressonância magnética funcional em repouso em jogadores de futebol aposentados com longa exposição a traumatismos cranioencefálicos leves.

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Resumo

Dalprá FAR. Análise por ressonância magnética funcional em repouso em jogadores de futebol aposentados com longa exposição a traumatismos cranioencefálicos leves [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Futebol, o esporte mais popular do mundo, tem sido associado, em alguns estudos, a fator de risco para o desenvolvimento de encefalopatia traumática crônica (ETC) devido a impactos repetitivos intencionais na cabeça durante os jogos e treinamentos. Realizamos um estudo de ressonância magnética funcional em jogadores de futebol profissionais aposentados e controles pareados por idade e escolaridade para avaliar se seria possível detectar alterações de conectividade cerebral entre eles, com o intuito de investigar modificações cerebrais que pudessem representar efeitos relacionados ao futebol e eventualmente de uma possível ETC. As imagens foram coletadas em um sistema de ressonância magnética 3T. Analisamos as diferenças de conectividade das redes funcionais controlando pela variável “anos de escolaridade”. Também analisamos possíveis influências do tempo de carreira do futebol profissional nas medidas de conectividade cerebral. Foram realizados processamentos de redes de SEED-to-ROI das regiões frontais e temporais, e dos componentes da “*Default Mode Network*”, assim como um estudo exploratório por análise de componentes independentes (ICA). Foram também realizados testes neuropsicológicos, para melhor avaliação da amostra. Apesar de encontrar uma diferença entre os dois grupos em testes neuropsicológicos, não encontramos diferenças significativas entre o grupo de jogadores aposentados e o grupo controle na análise de conectividade funcional. Da mesma forma, o tempo de carreira dos jogadores profissionais de futebol não apresentou correlação com a conectividade cerebral. Esse estudo foi limitado, particularmente pelo número de sujeitos. Esses resultados indicam que possíveis efeitos da prática do futebol na conectividade cerebral podem não ser detectáveis pelas técnicas utilizadas de ressonância magnética ou não estão presentes nesta população em particular. Estudos futuros com maior número de

sujeitos, avaliação longitudinal de traumas cranianos, evolução cognitiva e abordagem multimodalidade podem adicionar informações.

Palavras-chave: Imageamento por ressonância magnética. Descanso. Encefalopatia traumática crônica. Futebol. Traumatismos craniocerebrais.

Summary/ Abstract

Dalprá FAR. Resting state functional magnetic resonance analysis of retired soccer players with long exposure to mild head trauma [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Studies have shown that soccer may be a risk factor for the development of chronic traumatic encephalopathy (CTE) due to intentional repetitive head impacts during games and training. We conducted a resting state functional magnetic resonance imaging study in retired professional soccer players and age-matched controls to assess whether it would be possible to detect connectivity abnormalities that could be related to soccer and possible to CTE in soccer players. The images were collected in a 3T magnetic resonance imaging system. Neuropsychological tests were accessed for a better evaluation of the sample. We analyzed between groups differences of brain functional connectivity controlling for school years. We have also analyzed possible influences of professional soccer career time on the brain connectivity measures. Frontal and temporal seed-to-ROI and whole brain independent component analysis (ICA) networks processing were carried out. Despite finding differences between the two groups on neuropsychological tests, we did not find significant differences between the groups on the functional connectivity analysis. Similarly, professional soccer players career time was not correlated to brain connectivity. This study was limited, particularly by the number of subjects. These results indicate that soccer practice effects in brain connectivity may not be detectable by current rsfMRI technique or are not present in this population. Future studies with a larger number of subjects, longitudinal assessment of head traumas, cognitive evolution and multimodality approach may add information.

Keywords: Magnetic resonance imaging. Rest. Chronic traumatic encephalopathy. Soccer. Craniocerebral trauma.

Lista de figuras

Figura 1: classificação anátomo patológica da encefalopatia traumática crônica	5
Figura 2: ROIs da rede de modo padrão (DMN), representação 3D	9
Figura 3: ROIs da rede Sensório-motora, representação 3D	10
Figura 4: ROIs da rede visual, representação 3D	11
Figura 5: ROIs da rede "Salience", representação 3D	12
Figura 6: ROIs da rede dorsal de atenção, representação 3D.....	13
Figura 7: ROIs da rede Frontoparietal, representação 3D	14
Figura 8: ROIs da rede da linguagem, representação 3D.....	15
Figura 9: ROIs da rede de cerebelar anterior, representação 3D	16
Figura 10: ROIs da rede cerebelar posterior, representação 3D	17
Figura 11: Representação das redes neurais no cérebro insuflado	20
Figura 12: Fluxograma do processo de amostragem	23
Figura 13: Gráfico de violino da amostra final – pré-processamento.....	24
Figura 14: Gráfico de caixa estreita Minimental.	26
Figura 15: Gráfico de caixa estreita TVF.....	26
Figura 16: Gráfico de caixa estreita FDT.....	27
Figura 17: Gráfico de caixa estreita FAB.....	27
Figura 18: Comparação visual ("cérebro de vidro") entre os clusters de conectividade da DMN	33
Figura 19: correlação das redes de análise de componentes independentes encontradas no presente estudo e os SEEDs pré-determinandos.....	47

Lista de tabelas

Tabela 1: Dados demográficos e neuropsicológicos médios e resultados de Testes U de Mann-Whitney para estatísticas não paramétricas entre jogadores de futebol aposentados e controles.	25
Tabela 2: Resultados dos testes neuropsicológicos.....	46

Lista de abreviaturas

ANCOVA – análise de covariância

BOLD – “*blood oxygenation level dependent*”

DMN – “*default mode network*”

ETC – encefalopatia traumática crônica

FAB – bateria de avaliação frontal

FDT – teste dos cinco dígitos

fMRI – “*functional magnetic resonance imaging*” – ressonância magnética funcional

ICA – análise de componentes independentes

LP (E) – lateral parietal esquerdo

LP (R) – lateral parietal direito

Minimental – mini exame do estado-mental

MoCA – Montreal *cognitive assessment* – bateria cognitiva breve

MPFC – córtex pré-frontal medial

MPVA – análise de padrões multivariados

PCC – córtex do cíngulo posterior

p-FDR – correção do valor “p” por “*False Discovery Rate*”

p-FWE – correção do valor “p” por “*Family-Wise Error*”

p-tau – “*phosphorylated tau protein*”.

ROI – “*region of interest*” – região de interesse

rsfMRI – “*resting state functional magnetic resonance imaging*”- ressonância magnética funcional em repouso

TFCE – “*threshold free cluster enhancement*” – aperfeiçoamento de clusters livres de limite

TFV – teste de fluência verbal

Sumário

1. Introdução	1
2. Objetivos e hipóteses	3
3. Revisão da literatura	4
3.1. Encefalopatia traumática crônica	4
3.2. Traumatologia no futebol	6
3.3. Ressonância magnética funcional em repouso	7
3.4. Redes neurais no estudo por ressonância magnética funcional em repouso (rsfMRI)	9
3.4.1. Rede “default mode”	9
3.4.2. Rede sensório-motora	10
3.4.3. Rede visual	11
3.4.4. Rede “salience”	12
3.4.5. Rede dorsal de atenção	13
3.4.6. Rede frontoparietal	14
3.4.7. Rede de linguagem	15
3.4.8. Rede cerebelar anterior	16
3.4.9. Rede cerebelar posterior	17
4. Material e método	18
4.1. Amostra	18
4.2. Avaliação neurológica e neuropsicológica	18
4.3. Aquisição de dados de ressonância magnética	19
4.4. Processamento de imagens	19
4.5. Análise estatística	21
4.5.1. Dados demográficos	21
4.5.2. Ressonância magnética funcional	21
4.5.2.1. Análise de ressonância magnética funcional em repouso baseada em Seeds	21
4.5.2.2. Análise de componentes independentes (ICA)	22
5. Resultados	23
5.1. Amostra	23
5.2. Dados demográficos e testes neuropsicológicos	25
5.2.1. Idade	28
5.2.2. Escolaridade	28
5.2.3. Anos de carreira	29
5.2.4. Minimental	30
5.2.5. Fluência verbal	30
5.2.6. Dígitos	31
5.2.7. Bateria frontal	32
5.2.8. Memória de figuras	32

5.3. Resultados dos estudos funcionais	33
5.3.1. Análise 1: controles vs jogadores	33
5.3.2. Análise 2: análise de regressão dos anos de carreira nos jogadores de futebol aposentados.	35
6. Discussão	36
7. Conclusão	39
Bibliografia	40
Anexos	46

1. Introdução

Recentemente há crescente preocupação com encefalopatia traumática crônica (ETC) no futebol profissional que, apesar de ser um esporte de menor índice de concussões que os classicamente relacionados a esta síndrome (1), apresenta impactos sub-concussivos intencionais nas cabeçadas durante os jogos e treinos, dentre jogadores e desde a infância, e tem levantado o questionamento sobre o impacto desta prática para a saúde dos jogadores, principalmente profissionais (2).

Ganhou a atenção da mídia a descrição de ETC no ex-capitão da seleção brasileira que inicialmente havia sido diagnosticado com Doença de Alzheimer, mas em sua necropsia demonstrou alterações macroscópicas e microscópicas compatíveis com ETC (3, 4).

ETC é uma doença neurodegenerativa que tem sintomatologia tardia, causada por danos cumulativos relacionados a traumas cerebrais isolados, episódicos ou repetitivos, e aflige uma pequena porcentagem de atletas que participam de esportes de alto impacto (5, 6). Caracteriza-se pelo acúmulo de agregados de proteínas tau-fosforiladas (p-tau) (proteínas estabilizadoras de microtúbulos) em células neuronais gliais, camadas II e III, e inicialmente no neocórtex temporal e lobos frontais (7-9) com posterior acometimento difuso. Esta síndrome foi descrita pela primeira vez em 1928 como uma demência relacionada a boxeadores pelo Dr. Harrison Stanford Martland em seu artigo histórico, "*Punch Drunk*" (10). Desde então, tem sido estudado e bem estabelecido em esportes de alto impacto, como boxe, futebol americano e hóquei (11-18). O futebol ainda é um campo de controvérsia (19), com alguns estudos de caso demonstrando a patologia, e outros focando em alterações clínicas (20-23).

Os estudos de imagem cerebral em jogadores de futebol são escassos, e mais frequentemente focando em alterações pós-concussivas (24) ou descartando outras formas de demência, pois alterações da ETC tendem a ser não específicas (11, 15, 16, 25). No entanto, métodos convencionais de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), ou mesmo

indicadores clínicos mais convencionais, como a Escala de Coma de Glasgow ou a duração da amnésia pós-traumática, têm sido usados para prever a persistência de sintomas ou problemas relacionados a sub-concussões ou traumas cranianos leves (6, 26).

Métodos avançados em ressonância magnética têm sido utilizado em literatura para avaliação de alterações relacionadas ao trauma em atletas profissionais. Borich et al. demonstrou cluster de aumento de anisotropia fracionada e redução da difusividade axial de tratos com “seed” nas regiões de difusividade alterada (27). Lipton et al. descreveram redução da anisotropia fracionada em três locais na substância branca temporo-occipital com correlação com pontuações inferiores em testes de memória (28). McAllister et al. reportaram alteração na difusibilidade média no corpo caloso em atletas e uma redução na anisotropia fracionada da amígdala após uma temporada de jogos (29). Koerte et al. encontraram aumento nos picos de colina e mio-inositol em estudos de espectroscopia (30).

A ressonância magnética funcional em repouso (“*resting state functional magnetic resonance*” – rsfMRI) é uma oportunidade de estudar alterações funcionais nas redes cerebrais. A Ressonância Magnética Funcional (fMRI) mostrou aumento da atividade na rede de modo padrão em pacientes com histórico de lesão cerebral traumática (31). Borich et al. demonstraram alteração na conectividade em três redes em adolescentes com concussão: alterações no âmbito da rede de modo padrão (“*default mode network*” – DMN); aumento da conectividade no polo frontal direito na rede função executiva; e aumento da conectividade no córtex opérculo frontal esquerdo associado com a rede de atenção ventral (32).

Nosso trabalho buscou acessar as possíveis alterações causadas em jogadores de futebol profissional aposentados por meio de estudo de rsfMRI, comparando com um grupo de voluntários pareados demograficamente, por idade e anos de escolaridade.

2. Objetivos e hipóteses

O primeiro objetivo do nosso estudo foi comparar a conectividade cerebral por rsfMRI entre jogadores de futebol aposentados e controles pareados por idade e escolaridade.

Nossa hipótese é que seria encontrado um aumento da ativação da DMN, e uma redução na conectividade de regiões frontais e temporais polares e mesiais de jogadores de futebol aposentados em comparação com o grupo controle.

Nosso segundo objetivo foi realizar uma análise de regressão na variável “anos de carreira” no grupo dos jogadores e avaliar se existe diferenças de conectividades entre as redes funcionais neurais a serem creditados por esta variável.

Nossa hipótese é que seria encontrada um aumento de ativação na DMN, e uma redução na conectividade de regiões frontais e temporais polares e mesiais relacionados aos anos de carreira dos jogadores de futebol.

3. Revisão da literatura

3.1. Encefalopatia traumática crônica

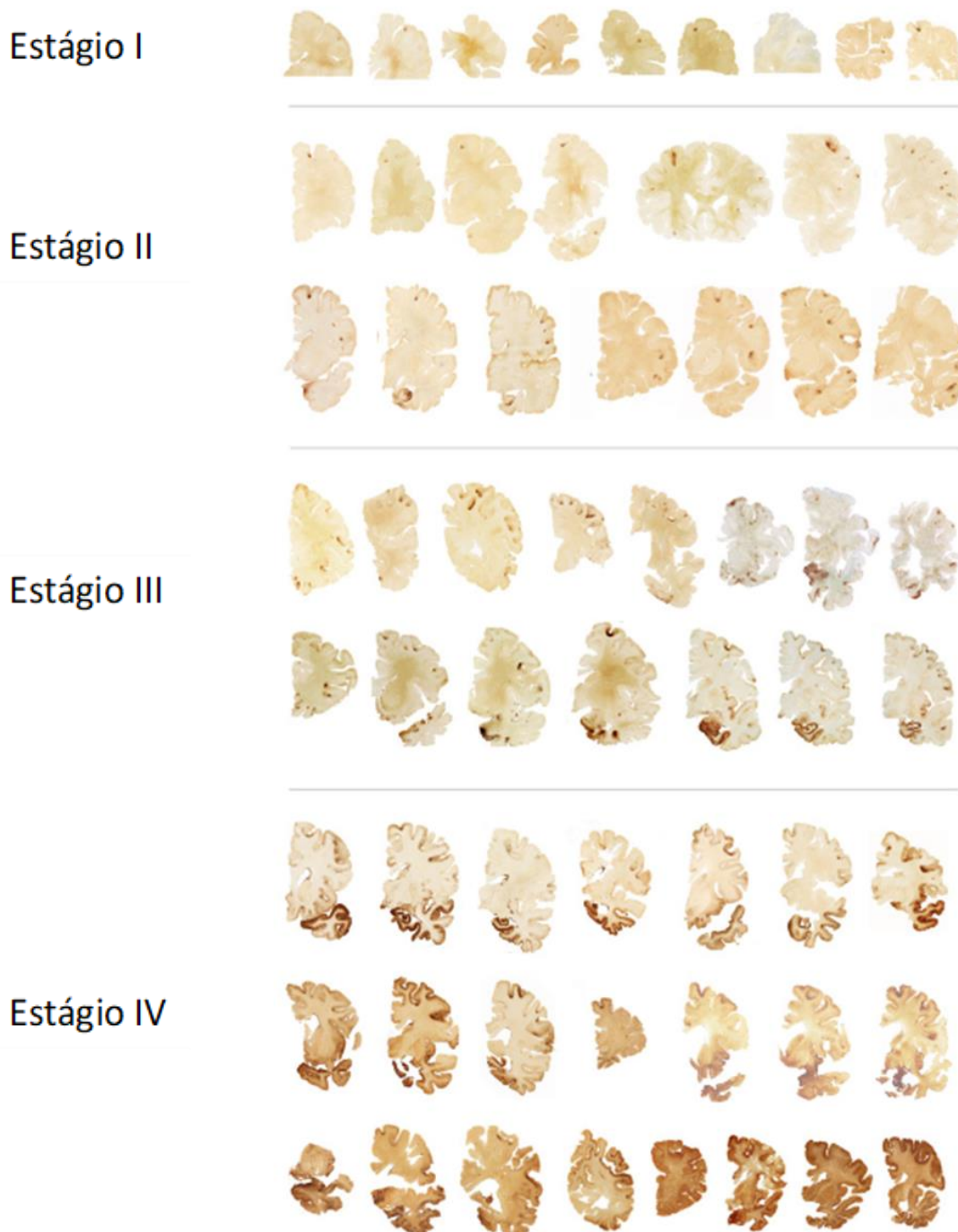
A ETC é uma doença neurodegenerativa com sintomas tardios provocada por danos cumulativos por traumas encefálicos isolados, episódicos ou repetitivos, e é caracterizada pela acumulação de agregados de proteínas tau-fosforiladas (proteínas estabilizadoras dos microtúbulos) nas células gliais neuronais, preferencialmente nas camadas corticais II e III, e mais precocemente no neocortex temporal e lobos frontais (7). Essa síndrome foi primeiramente descrita em 1928 como uma demência relacionada a pugilistas pelo Dr Harrison Stanford Martland em seu artigo histórico, “Punch Drunk” (10).

A ETC é classificada em estágios de I a IV de acordo com os achados neuropatológicos das análises do encéfalo (figura 1), considerando o padrão da distribuição de agregados de p-tau e emaranhados neurofibrilares nas camadas corticais, grau de atrofia cerebral e grau de lesões axonais. No grau I, encontra-se somente focos corticais de p-tau, discretos e esparsos mais comumente encontrados no lobo frontal, sem alterações macroscópicas significativas. No estágio II observam-se múltiplos focos na profundidade de sulcos e agregados neurofibrilares localizadas nestes epicentros, nos núcleos basais de Meynert e no *locus coeruleus* e alargamento dos cornos anteriores dos ventrículos laterais e III ventrículo. O estágio III demonstra depósitos difusos de p-tau e degeneração neurofibrilar difusa com maior severidade nos lobos frontais e temporais, assim como atrofia cerebral leve. Por fim o estágio IV é definido por doença por p-tau difusa, com preservação do córtex calcarino exceto nos casos mais graves, e graus avançados de atrofia cerebral (7, 33).

Clinicamente, a doença tem sido relacionada a comprometimento cognitivo, neuropsiquiátricos e motores inespecíficos, que progride para dependência funcional e demência, denominada síndrome de encefalopatia traumática (34). A sintomatologia da ETC ocorre em pelo menos 1 de 4 possíveis grupos, alterações de humor, comportamento, cognitivas e motoras. Sintomas de humor mais frequente incluem depressão, irritabilidade e desesperança. Sintomas comportamentais podem incluir impulsividade, explosividade e

agressividade. Dentre as alterações cognitivas destacam-se perda de memória, disfunções executivas e demência. Sintomas motores incluem parkinsonismo,

Figura 1: classificação anátomo patológica da encefalopatia traumática crônica



Fonte: Adaptado de McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, Stern RA, Daneshvar DH, Alvarez VE, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013;136(1):43-64.

ataxia e disartria (33).

Atualmente se acredita que o histórico de múltiplas concussões e subconcussões seja o principal fator de risco da ETC, tendo sido estabelecidas associações com vários esportes de contato, como o futebol americano, Rugby, hockey no gelo e boxe; assim como foi demonstrado em veteranos de guerra (35). Roberts et al demonstraram uma prevalência de até 47% em boxeadores aposentados acima de 50 anos, que atuaram por mais de 10 anos (18). Dado que o diagnóstico de certeza da ETC é “*post-mortem*”, e sua sintomatologia sobrepõem outras síndromes demenciais, sua frequência na população geral e seu perfil epidemiológico é desconhecido (36, 37). Um recente estudo de coorte retrospectiva em autópsias da Mayo Clinics que fez um screening em 750 casos, encontrou positividade para ETC em 2,8% da amostra, com prevalência em atletas e importante preferência masculina (36).

3.2. Traumatologia no futebol

Jogadores de futebol são expostos a dois tipos diferentes de traumas encefálicos: o contato intencional da cabeça com a bola durante uma partida ou treino, que foi estimado entre 6 a 12 vezes por jogo e pelo menos 2000 vezes em uma carreira de 20 anos (1); e traumas acidentais da cabeça com partes do corpo de outros jogadores. Spiotta et al. contabilizou os traumas sofridos por jogadores na copa do mundo do Brasil em 2014, e foram reportados um total de 104 ferimentos em 64 partidas, dos quais 18,3% foram na região da cabeça e pescoço. (38)

Testes em laboratório com bolas de futebol modernas encontraram, em bolas de futebol com velocidades de 14 a 17 m/s, picos de impacto de 4667 N (39), enquanto estudos mensurando força de impacto na luva de boxeadores durante partidas encontraram força de impacto máxima de 5358 N (40). Apesar de similares, socos numa partida de boxe ocorrem frequentemente, enquanto a grande maioria dos traumas encefálicos recebidos pelos jogadores de futebol, são de baixa a moderada intensidade, isoladamente não relacionados a sintomas neurológicos ou promovendo clínicas leves temporárias (sub-concussões) (1). Os métodos de imagem convencionalmente utilizados na prática clínica (tomografia computadorizada e ressonância magnética) possuem

baixa sensibilidade para encontrar alterações relacionadas a sub concussões e danos microestruturais.

Um estudo que acompanhou 14 jogadores de futebol aposentados com demência, dos quais 6 passaram por necrópsia, encontrou confirmação anatomopatológica de ETC em 4 deles, doença de Alzheimer nos 6, encefalopatia por TDP-43 nos 6, angiopatia amiloide cerebral em 5, esclerose hipocampal em 2, degeneração corticobasal em 1, doença de corpos de Lewy em 1 e vasculopatia em 1 (41).

Uma análise epidemiológica de 7476 jogadores de futebol profissionais escoceses encontrou um risco 3,45 maior de mortalidade com doenças neurodegenerativas em relação a controles (42).

Considerando-se a popularidade da prática de futebol e as evidências de uma possível relação com ETC, torna-se imperativo a melhor compreensão da relação entre ambos para que se possa adotar práticas que tornem mais segura a prática deste esporte por seus atletas profissionais e amadores.

3.3. Ressonância magnética funcional em repouso

Ressonância Magnética Funcional (fMRI) é uma técnica que utiliza o efeito "BOLD" (*blood oxygenation level dependent*) para fazer inferência sobre atividade cerebral. Este efeito é baseado nas pequenas diferenças de sinal entre oxihemoglobina e desoxihemoglobina, que inferem consumo de oxigênio e acoplamento neurovascular (43). Quando a molécula de hemoglobina está completamente saturada (oxihemoglobina), ela se comporta como uma substância diamagnética. Mas quando algumas moléculas de oxigênio são removidas, ela se torna paramagnética. A proporção de oxihemoglobina e desoxihemoglobina determina o comportamento do sinal em uma sequência BOLD, sendo que áreas de maior concentração de oxihemoglobina apresentam maior sinal.

Quando uma região cerebral está ativa, ocorre um aumento do fluxo sanguíneo cerebral para aquela região em particular. Este aumento de fluxo é

de uma magnitude maior que o aumento do consumo de oxigênio pela região ativada, isso promove um aumento na relação oxihemoglobina sobre desoxihemoglobina naquela região cerebral, aumentando o sinal nas sequências BOLD.

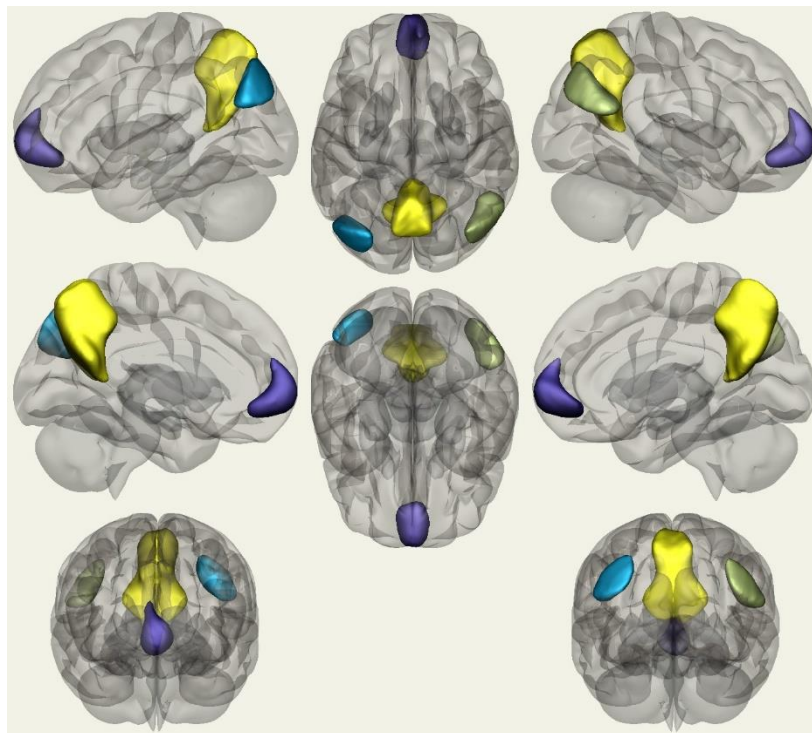
O estudo de ressonância magnética funcional no estado de repouso (rsfMRI), baseia-se na correlação de oscilações de sinal de muita baixa frequência ($< 0,1$ Hz) entre diferentes áreas cerebrais, dessa forma, avaliando a conectividade cerebral sem tarefa específica. Este estudo é possível porque regiões cerebrais que se correlacionam (redes neurais), possuem uma flutuação de sinal em conjunto. Tais ativações em conjunto já foram demonstradas por outros métodos, como a eletroencefalografia (44) e a magnetoencefalografia (45).

3.4. Redes neurais no estudo por ressonância magnética funcional em repouso (rsfMRI)

O estudo de ressonância magnética funcional no estado de repouso (rsfMRI) identifica redes neurais baseado em correlação de variação de sinal, sendo, as comumente identificadas neste tipo de estudo:

3.4.1. Rede “*default mode*”

Figura 2: ROIs da rede de modo padrão (DMN), representação 3D



Fonte: Software CONN Toolbox

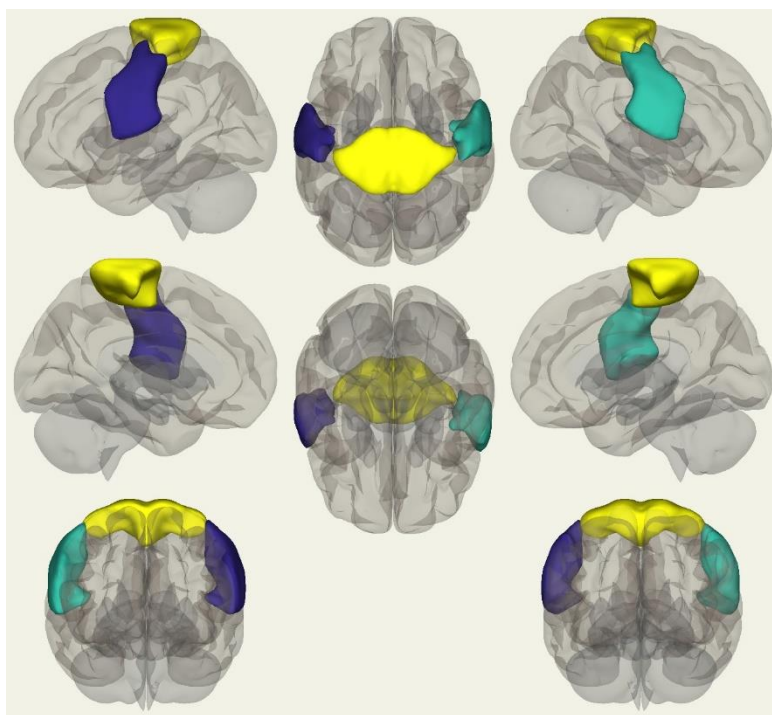
Esta rede neural é tipicamente observada ativada durante paradigmas de “atividades negativas” e apresenta menor ativação durante funções que requeiram atenção focada, como memória de evocação ou atividades visuais espaciais. No entanto, já foi sugerido que a DMN agiria em atividades mais complexas que são menos influenciadas por estímulos externos (46), com maiores graus de abstração permitindo que o comportamento seja controlado de maneira mais complexa (cognição social, semântica e memória episódica, como

exemplos.) (47). Trabalhos demonstraram que a DMN aumenta em atividade quando seus participantes refletiam sobre si mesmos (48), engajavam em alguns tipos de cognições sociais (49), refletiam sobre o passado ou sobre o futuro (50), construía espaços imaginários em suas mentes (51) ou outros exercícios mentais não relacionados ao ambiente em que estavam (52-54).

A DMN costuma ser representada em 4 ROIs: MPFC (córtex pré-frontal medial); LP (L) (lateral parietal esquerdo; LP ISSO (lateral parietal direito) e PCC (córtex do cíngulo posterior).

3.4.2. Rede sensório-motora

Figura 3: ROIs da rede Sensório-motora, representação 3D



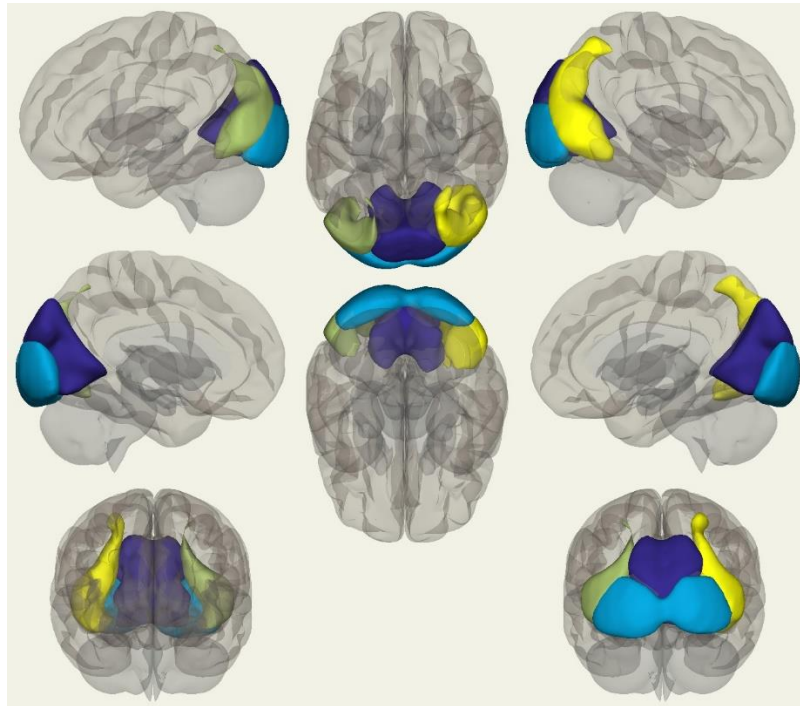
Fonte: Software CONN Toolbox

A rede sensório-motora está associada a atividades motoras e sensoriais, e apresenta lateralidade de ativação quando são realizados estudos com paradigmas específicos.

São englobados por esta rede os giros pré e pós-centrais, e os lóbulos justapositionais (córtex motores suplementares).

3.4.3. Rede visual

Figura 4: ROIs da rede visual, representação 3D

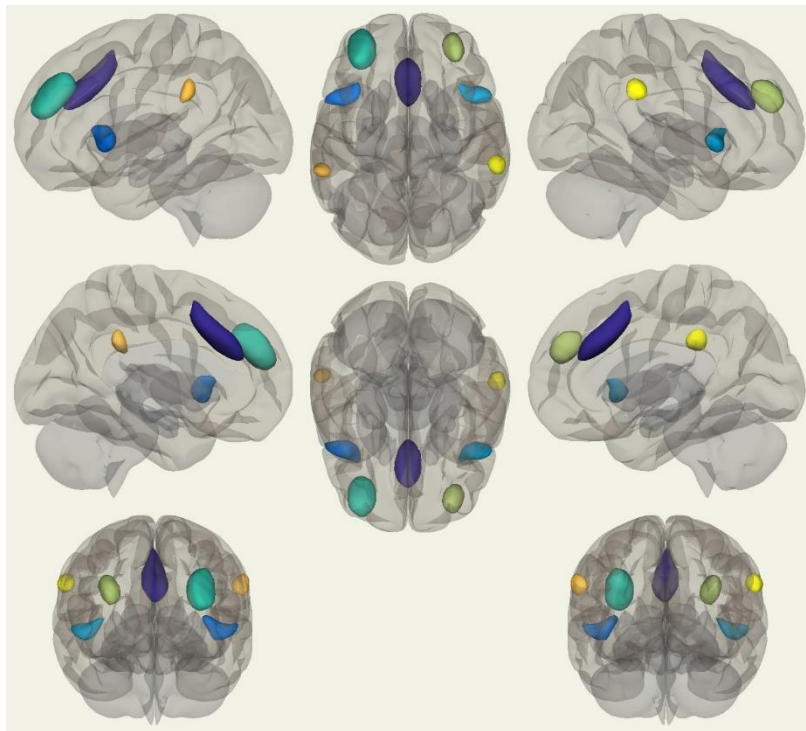


Fonte: Software CONN Toolbox

A rede visual está relacionada a paradigmas visuais primários e de associação. Inclui um componente visual medial, que engloba o córtex do *cuneus*, giros supracalcarinos, giros intracalcarinos e giros linguais; um componente visual occipital que engloba os polos occipitais; e componentes laterais bilaterais que englobam os córtex têmporo-occipitais.

3.4.4. Rede “*salience*”

Figura 5: ROIs da rede “*Salience*”, representação 3D



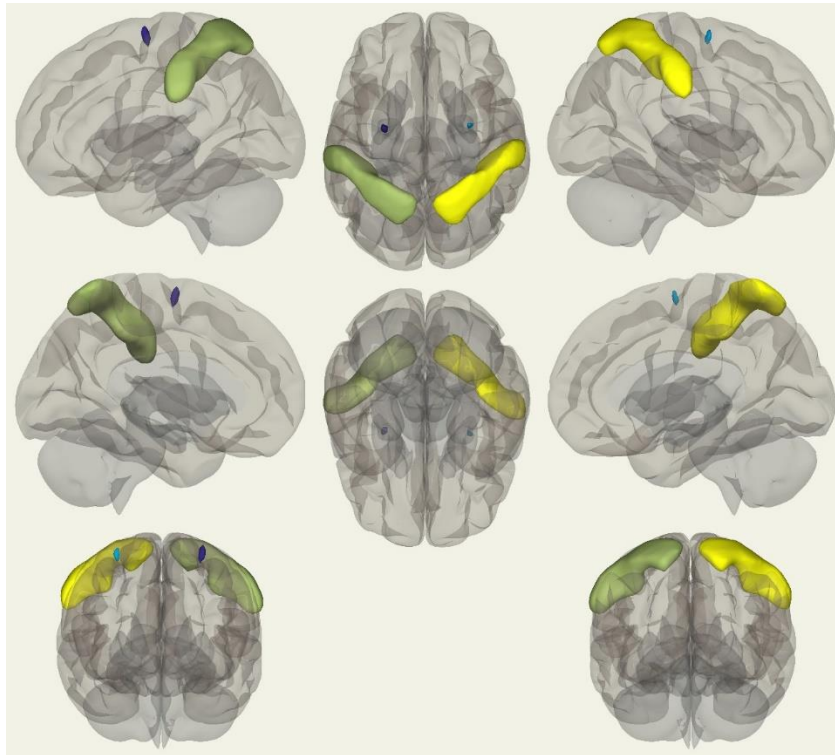
Fonte: Software CONN Toolbox

O termo “*Salience*” para descrever esta rede foi usado pela primeira vez por Seeley, 2007 (55), para descrever uma rede de atenção ventral, a qual se acredita estar correlacionada a função de detectar elementos de maior importância para cada situação no mar de estímulos ao qual estamos inseridos, e modular a ativação entre a DMN e as redes de atenção dorsal e frontoparietal.

A rede “*Salience*” (saliência) engloba o córtex do cíngulo anterior; da ínsula anterior; o córtex pré-frontal rostral; e os giros supramarginais.

3.4.5. Rede dorsal de atenção

Figura 6: ROIs da rede dorsal de atenção, representação 3D

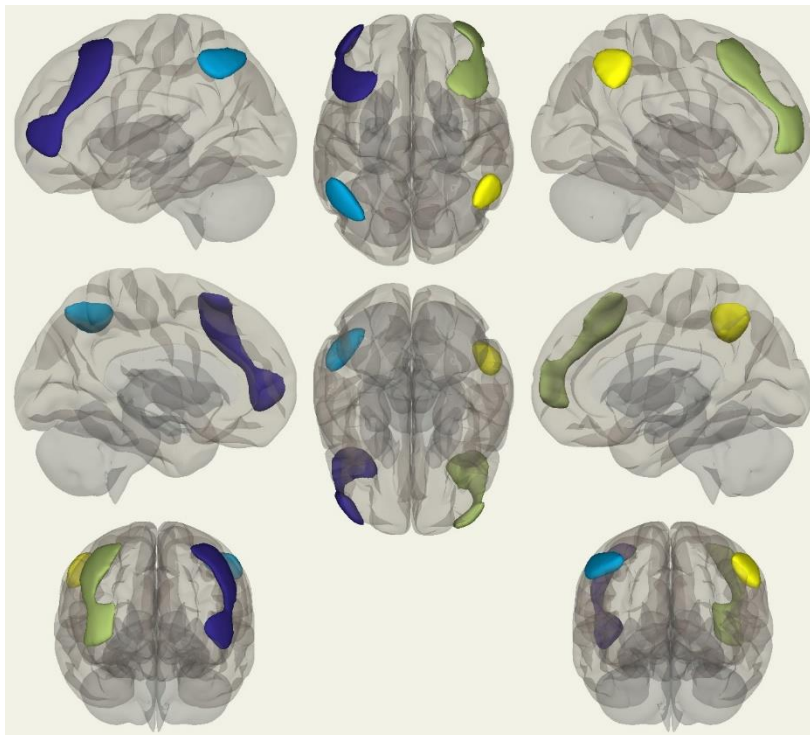


Fonte: Software CONN Toolbox

A rede de atenção dorsal compete por ativação com a DMN, e estaria ativa quando há atividades que requerem atenção focada, planejamento e memória visual (Vossel, Geng 2014 (56)). Inclui componentes englobando os sulcos intraparietais; e componentes englobando os “*frontal eye Fields*”, regiões na área de *Broadman 8* na intersecção entre os giros frontais médios e os giros pré-centrais.

3.4.6. Rede frontoparietal

Figura 7: ROIs da rede Frontoparietal, representação 3D

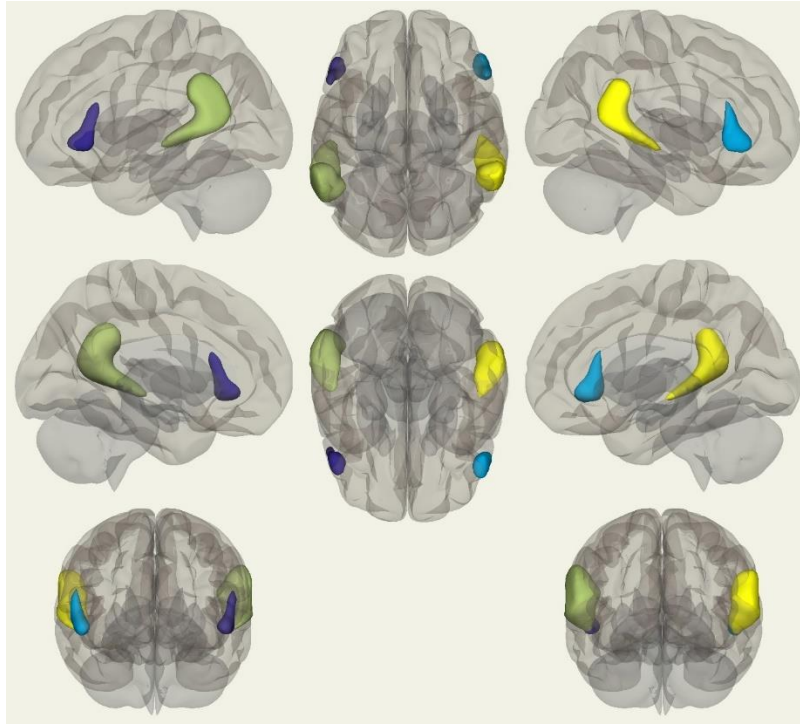


Fonte: Software CONN Toolbox

A rede frontoparietal, por vezes chamada de rede executiva central, estaria ligada ao controle cognitivo e sua modulação, e influenciaria a comunicação dentre as regiões cerebrais para responder a tarefas (Marek and Dosenbach 2018 (57)). Ela inclui componentes nas regiões laterais do córtex pré-frontal, e no córtex parietal posterior.

3.4.7. Rede de linguagem

Figura 8: ROIs da rede da linguagem, representação 3D

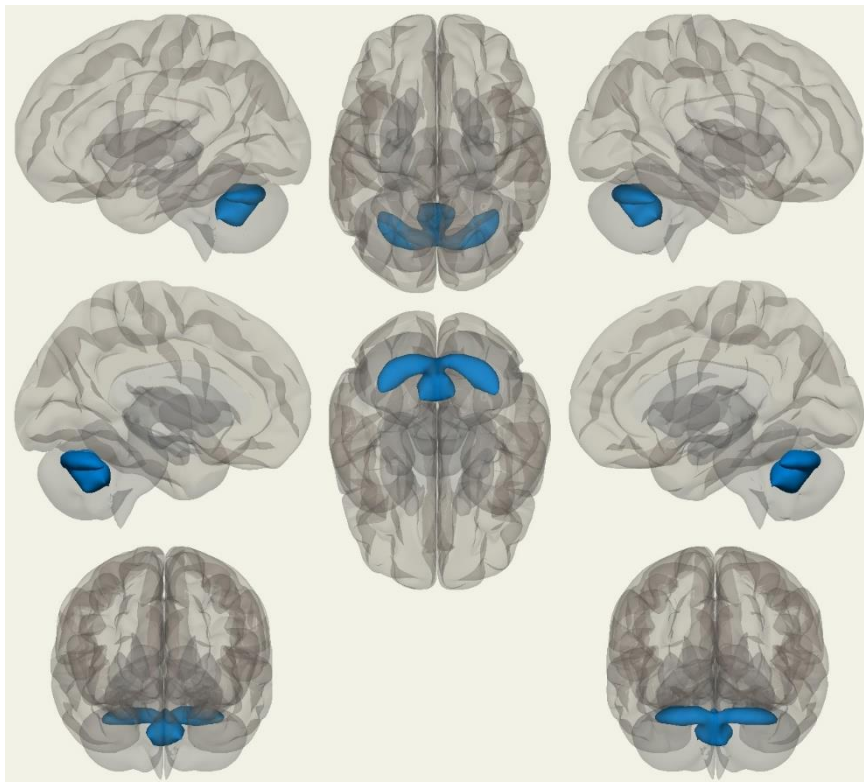


Fonte: Software CONN Toolbox

A rede da linguagem inclui componentes nos giros frontais inferiores, englobando a *pars triangularis* e a *pars opercularis* (área de Broca no hemisfério dominante), e componentes nas divisões posteriores dos giros temporais superiores (área de Wernicke no hemisfério dominante).

3.4.8. Rede cerebelar anterior

Figura 9: ROIs da rede de cerebelar anterior, representação 3D

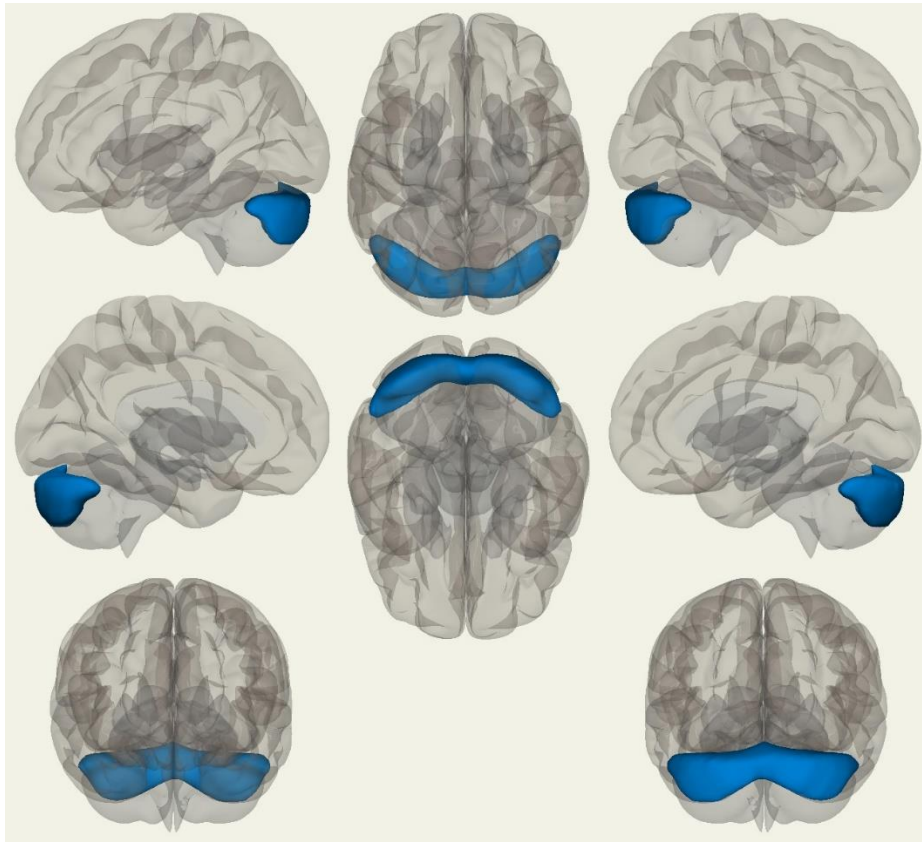


Fonte: Software CONN Toolbox

A rede cerebelar anterior é relacionada a funções motoras e somatossensoriais e engloba o vermis cerebelar e os lobos VI dos hemisférios cerebelares

3.4.9. Rede cerebelar posterior

Figura 10: ROIs da rede cerebelar posterior, representação 3D



Fonte: Software CONN Toolbox

A rede cerebelar posterior é relacionada a funções de atenção e cognição, e, engloba a Crus I e a Crus II dos hemisférios cerebelares.

4. Material e método

Foi realizado estudo observacional prospectivo rsfMRI transversal.

4.1. Amostra

Foram recrutados vinte jogadores aposentados e vinte controles com média de idade e escolaridade semelhantes, sem histórico de doenças neurológicas ou traumatismo craniano grave não relacionado à prática profissional de futebol. Critérios adicionais de exclusão foram consentimento esclarecido não assinado, doenças cerebrais diagnosticadas durante o projeto, menos de 4 minutos de “scans” válidos nos dados coletados (conforme estabelecido por Van Dijk em al. (58)) e anos de carreira fora de dois desvios padrão (DP) em relação ao grupo.

4.2. Avaliação neurológica e neuropsicológica

Os indivíduos do estudo foram submetidos a entrevistas neuropsicológicas por um neurologista experiente (com mais de três anos de prática) e por um psicólogo (com mais de dois anos de prática), sendo coletados dados sobre histórico pessoal/ familiar, histórico de traumatismos cerebrais e histórico medicamentoso. Também foram submetidos ao mini exame do estado-mental (Minimental) e à bateria cognitiva breve (“*Montreal Cognitive Assessment*” – MoCA) para avaliação de cognição; testes de fluência verbal (TFV), para avaliação de cognição verbal; Teste dos cinco dígitos (FDT), para avaliação verbal de curto prazo e memória de trabalho; e bateria de avaliação frontal (FAB), para avaliação das funções do lobo frontal. Cada indivíduo foi posteriormente categorizado de acordo com uma escala de escore-z.

Os dois grupos foram comparados usando o teste não paramétrico Mann-Whitney U, para considerar se eram estatisticamente diferentes. Se os dois grupos diferenciarem em idade e/ ou escolaridade, essa variável será utilizada como covariante.

4.3. Aquisição de dados de ressonância magnética

Os exames de imagens de rsfMRI foram adquiridos no Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Nuclear da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) em aparelho de tomografia por emissão de pósitron acoplado a ressonância magnética com magneto 3 Tesla GE (PET-RM GE). O protocolo de aquisição incluiu imagens funcionais (TR 2s, TE 30ms, 3 X 3 X 3,6mm, FA 90, 36 cortes, 200 volumes, olhos abertos fixados em uma cruz) e estruturais (T1 GRE 3D TR 7,7s TE 3,1 ms, ISO 1mm, FA 8, 196 cortes).

4.4. Processamento de imagens

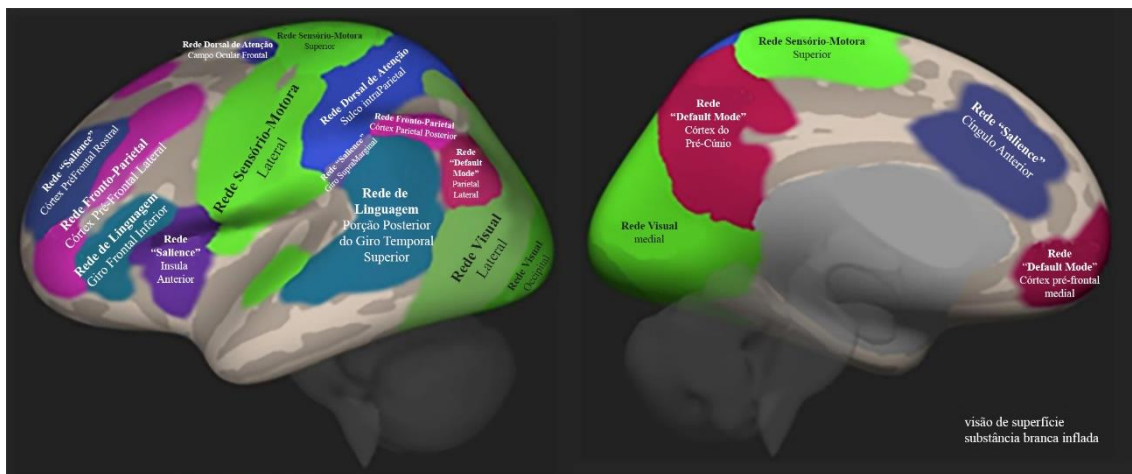
As imagens foram anonimizadas e analisadas no *software* CONN, versão 19b (<https://www.nitrc.org/projects/conn>), um *software* open-source com base em Matlab e SPM, desenvolvido no MIT Gabrieli Lab (*McGovern Institute for Brain Research, Massachusetts Institute of Technology*).

O pré-processamento incluiu realinhamento com correção de distorções espaciais; correção temporal; detecção dos contornos; segmentação, normatização e “*smoothing*” das imagens funcionais; assim como segmentação e normatização das imagens estruturais.

Após a fase de pré-processamento os dados passaram por uma fase de “*denoising*” ou, “redução do ruído”, quando foi realizada uma regressão linear pelo método dos mínimos quadrados (“*Ordinary Least Squares*”) para projetar como série temporal de sinal BOLD no subespaço ortogonal e fatores que foram identificados pelo processo automatizado como potenciais efeitos de confusão nas séries temporais foram estimados e removidos. Foi realizado um filtro de banda temporal e frequências abaixo de 0,008 Hz e acima de 0,09 Hz foram removidas das sequências temporais para minimizar a influência de fontes de ruído.

Para delimitação das redes neurais, quando necessário, nosso estudo usou os ROIs pré-determinados pelo *software* CONN, extraído de análises ICA do “*dataset*” do *Human Connectome Project* (n=497).

Figura 11: Representação das redes neurais no cérebro insuflado



Fonte: <https://web.conn-toolbox.org/conn-in-pictures>

Na análise de primeiro nível, mapas baseados nos “SEEDs” são gerados baseados nos coeficientes de correlação bivariados das transformações de Fisher das séries temporais BOLD dos SEEDs-ROI com todos os outros voxels de cada indivíduo.

Nas análises de segundo nível, é feita comparação entre a conectividade dos dois grupos, covariando por escolaridade (jogadores 1, controles -1, escolaridade 0), com regiões de interesse (*SEEDs*) em 10 regiões frontais (polos frontais; giros frontais superiores e médios; e *pars triangularis* e *opercularis* de giro frontal inferior) e 26 regiões temporais (polos temporais; divisões anteriores e posteriores do giro temporal superior; porções anteriores, posteriores e temporo-occipitais dos giros temporais médios e inferiores; partes anteriores e posteriores dos giros parahipocampais; hipocampos e amígdalas) – locais mais frequentes de alterações descritas em ETC, bem como em 4 regiões pertencentes à DMN (córtex medial pré-frontal; parietais bilaterais; e córtex do cíngulo posterior), rede que estava com sua conectividade alterada em estudos progressos (31).

Também foi realizada análise exploratória por análise de componentes independentes (*ICA-networks*), sendo geradas 40 redes ICAs que posteriormente passaram por análise visual e análise de correspondência com as redes pré-determinadas existentes no software CONN, tanto em primeiro nível

(mapas individuais), quanto em segundo nível (comparação entre grupos covariando por escolaridade).

4.5. Análise estatística

4.5.1. Dados demográficos

A semelhança na idade e anos de escolares entre os grupos, bem como os escores-z dos testes neuropsicológicos, foi comparada utilizando-se o teste não paramétrico Mann-Whitney U, com $p < 0,05$ definido para significância estatística, utilizando o *software* de código aberto JASP (<https://jasp-stats.org/>), da *University of Amsterdam*.

4.5.2. Ressonância magnética funcional

Os grupos foram comparados tendo como base cada SEED pré selecionado e cada uma das 40 redes ICAs encontradas formando mapas de cluster de testes-t através de análises estatísticas não-paramétricas de aprimoramento de clusters livre de limites (*Threshold Free Cluster Enhancement*) (59). Também foram realizadas análises estatísticas de regressão para estudar se os anos de carreira teve correlações entre as conexões das redes funcionais neurais no grupo do jogadores.

4.5.2.1. Análise de ressonância magnética funcional em repouso baseada em *Seeds*

A análise de rsfMRI baseada em regiões *Seed* de interesse cria um mapa de coeficientes de correlação bivariáveis de transformações de Fisher da série temporal do sinal BOLD do *Seed*/ ROI base e todos os outros voxels do encéfalo:

$$r(x) = \frac{\int S(x,t)R(t)dt}{(\int R^2(t)dt \int S^2(x,t)dt)^{1/2}}$$

$$Z(x) = \tanh^{-1}(r(x))$$

Onde “**S**” é a série temporal do sinal BOLD de cada voxel, “**R**” é a média da série temporal do sinal BOLD no *Seed* de base, “**r**” é o mapa espacial dos coeficientes de correlação de Pearson, e “**Z**” é o mapa de conectividade *Seed-base* de coeficientes de correlação de transformadas de Fisher para este *Seed*.

4.5.2.2. Análise de componentes independentes (ICA)

A análise de componentes independentes é uma metodologia estatística de analisar dados que busca separar fontes de dados independentes que estão misturados (60); Em fMRI ICA pode ser utilizada em uma análise baseada em voxels para mapear redes com comportamento semelhante no tempo e no espaço, permitindo assim a determinação de redes neurais sem uma região de interesse pré-definida, e, no caso de trabalhos semelhantes ao nosso, determinar os ROIs a serem utilizados para cada rede baseado no comportamento da população do estudo, com uma vantagem sobre a utilização de ROI pré-determinados por não incluir ou ao menos incluir menos voxels que não estão apresentando o comportamento que se deseja estudar.

A análise ICA do software CONN segue a metodologia de Calhoun e Adali 2001 (60). 40 mapas de ICA representando medidas das expressões e conectividade de diferentes redes em cada voxel são gerados, e um gráfico de comparação analisa dentre as redes pré-determinadas quais possuem maior relação (“*best match*”) com cada rede ICA encontrada (o mapa de nosso estudo foi incluído nos anexos).

5. Resultados

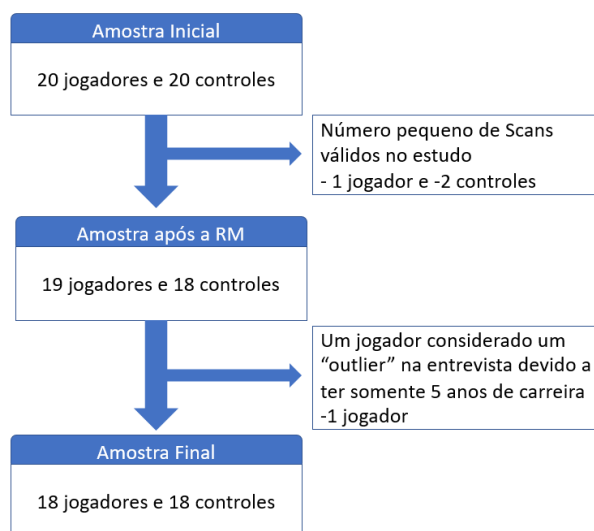
5.1. Amostra

Quatro de nossos controles passaram por uma bateria de testes reduzida devido às dificuldades impostas ao estudo por questões logísticas e restrições devido a pandemia de coronavírus, e destes indivíduos foram somente utilizados os resultados do Minimental. Dois de nossos controles não passaram pela entrevista neuropsicológica, devido às mesmas dificuldades. Um dos jogadores não completou a bateria de avaliação frontal.

Após o pré-processamento, 1 indivíduo do grupo dos jogadores aposentados e 2 indivíduos dos controles foram excluídos da amostra por um número pequeno de *scans* válidos para o estudo. Adicionalmente, 1 indivíduo do grupo dos jogadores foi excluído da amostra por apresentar poucos anos de carreira em comparação com o restante da amostra (5 anos, a média do restante da amostra era de 21 anos), sendo considerado um “*outlier*” e possível fator de

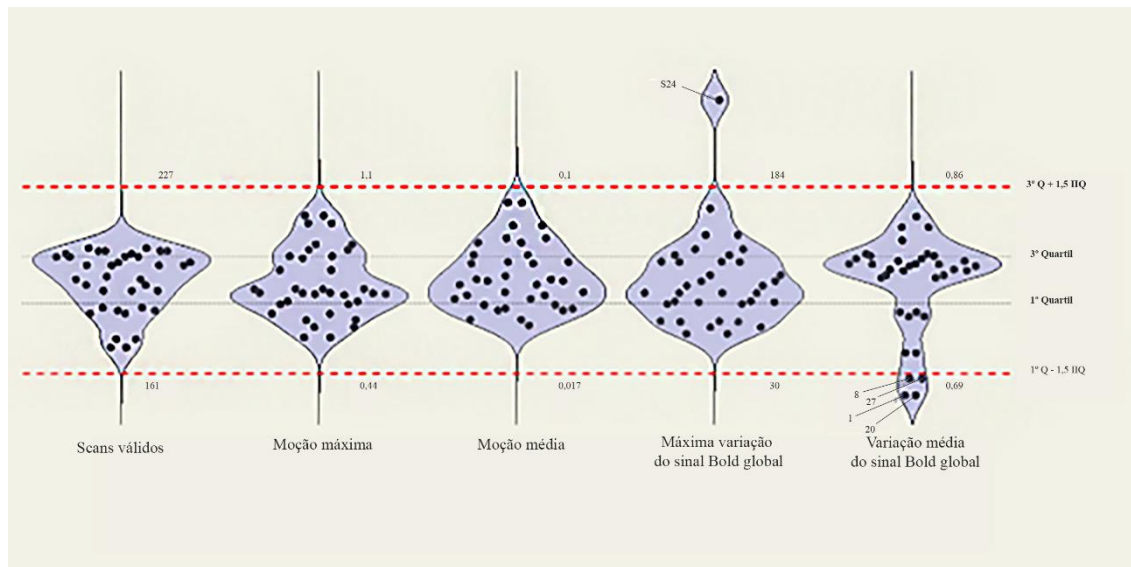
confusão. A amostra final analisada continha 18 indivíduos em cada grupo. A amostra final apresentava em média 92,91% de *scans* válidos (entre 81,73% e 98,56% *scans* válidos). Ambos os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre o número de *scans* válidos (Teste U de Mann Whitney $p=0,751$) e de média de moção ($p=0,949$).

Figura 12: Fluxograma do processo de amostragem



Fonte: Dalprá e Martin (2022)

Figura 13: Gráfico de violino da amostra final – pré-processamento



Fonte: Software CONN Toolbox

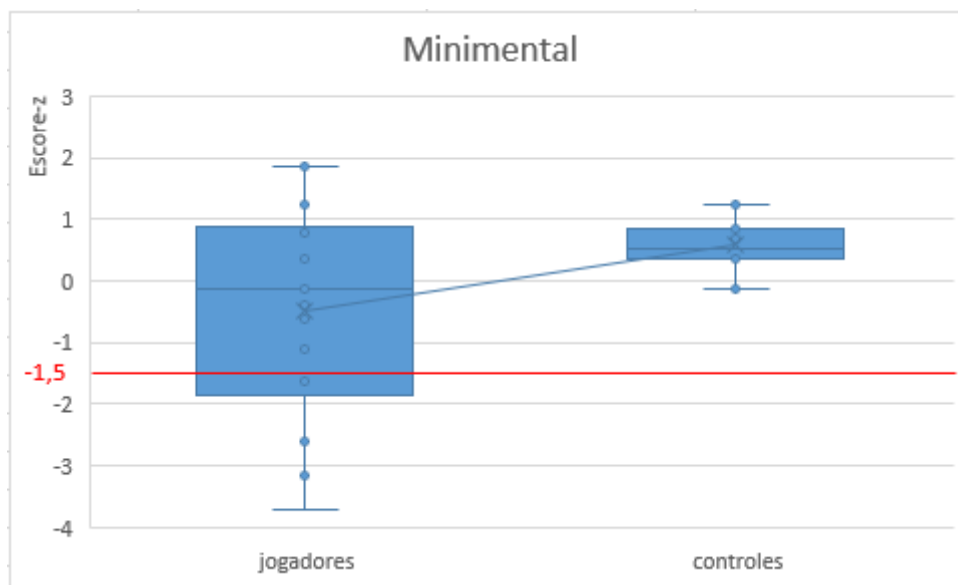
5.2. Dados demográficos e testes neuropsicológicos

Tabela 1: Dados demográficos e neuropsicológicos médios e resultados de Testes U de Mann-Whitney para estatísticas não paramétricas entre jogadores de futebol aposentados e controles.

	Todos	Jogadores de Futebol	Controles	Mann-Whitney teste-u (0.05)	Z-score ANCOVA escolaridade
Idade	57,3(±10,3)	58,7(±10,7)	55,9(±9,9)	0,516	-
Escolaridade	13,7(±2,8)	12,8(±2,8)	14,7(±2,7)	0,030	-
Anos de Carreira	-	20,9 (± 5,1)	0	-	-
Minimental	28,0(±2,5)	26,9(±3,0)	29,3(±0,7)	0,008	0,034
TVF (Fluência Verbal)	38,7(±10,5)	36,72(±11,1)	41,4(±9,6)	0,231	0,179
FDT (Dígitos)	9,0(±2,5)	8,4(±2,0)	9,7(±3,0)	0,171	0,445
FAB (Bateria de Avaliação Frontal)	16,4(±1,8)	15,6(±2,0)	17,6(±0,5)	<0,001	0,002
MoCA (Bateria Cognitiva Breve)	9,7(±0,7)	9,4(±0,8)	10(±0,0)	-	-

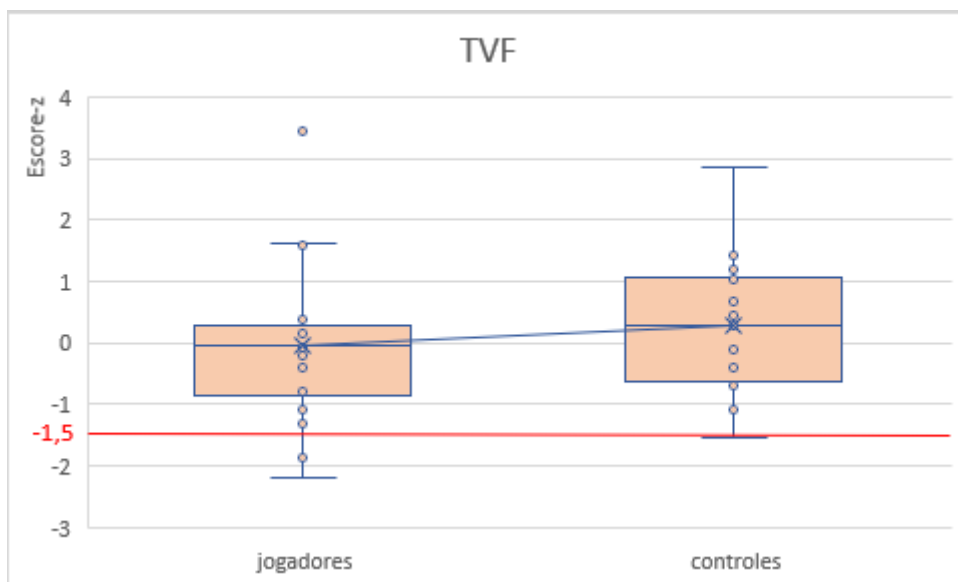
Cinco jogadores de futebol aposentados (27,8%) tiveram escore-z abaixo de 1,5 DP no teste Minimental; apenas dois jogadores de futebol aposentados (11,1%) e um controle (7,1%) marcaram menos de 1,5 DP em tarefas de fluência verbal; e quatro jogadores de futebol aposentados (22,2%) e um controle (7,1%) marcaram menos de 1,5 DP no teste FDT. No total, oito jogadores de futebol aposentados (44,44%) e dois controles (14,3%) tiveram pelo menos uma pontuação inferior a 1,5 DP em pelo menos um teste neuropsicológico. Apesar de jogadores de futebol aposentados terem uma pontuação considerada estatisticamente significativamente menor do que os controles na FAB, ninguém obteve um escore-z menor que 1,5 DP.

Figura 14: Gráfico de caixa estreita Minimental.



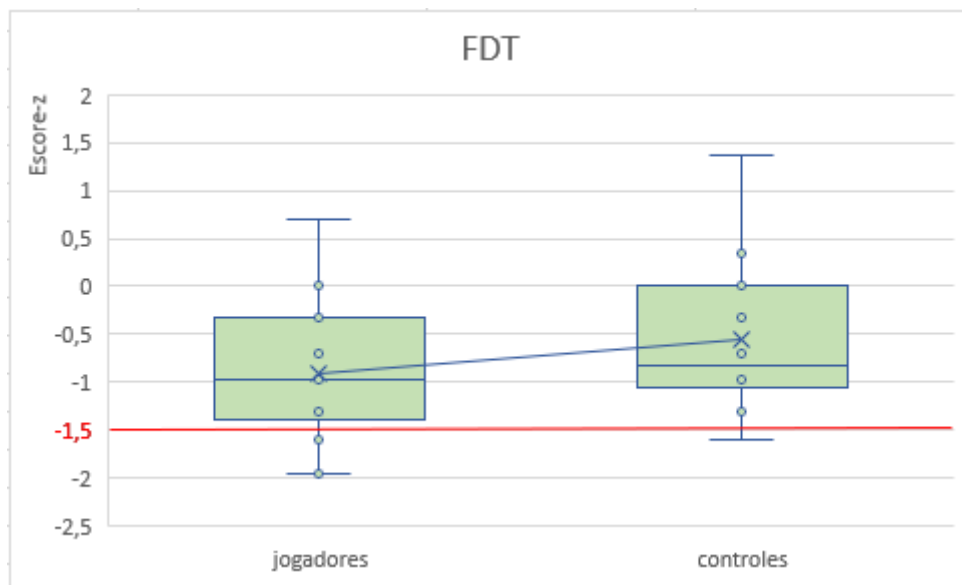
Fonte: Dalprá e Martin (2022)

Figura 15: Gráfico de caixa estreita TVF



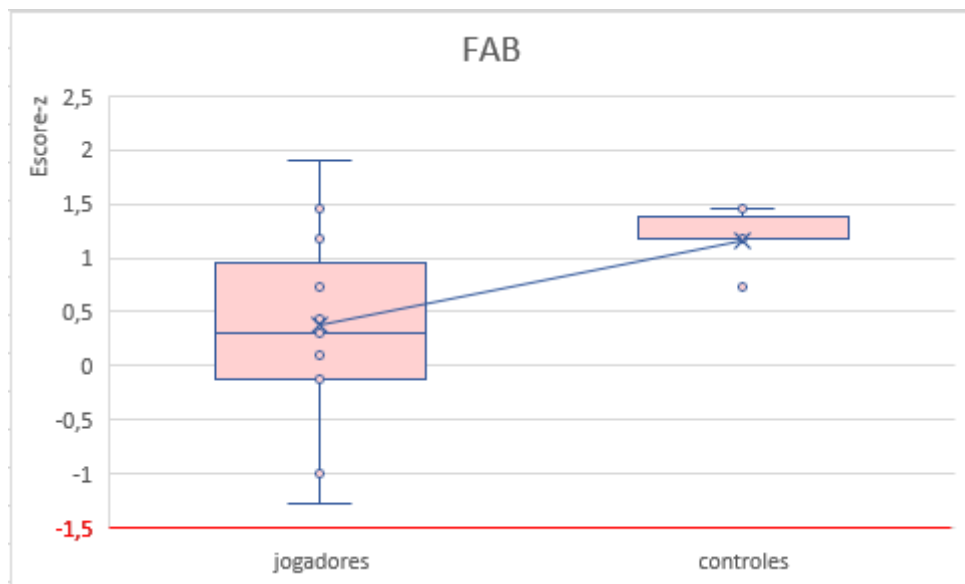
Fonte: Dalprá e Martin (2022)

Figura 16: Gráfico de caixa estreita FDT



Fonte: Dalprá e Martin (2022)

Figura 17: Gráfico de caixa estreita FAB



Fonte: Dalprá e Martin (2022)

5.2.1. Idade

A média de idade de nossa amostra final foi de 57,31 (38 a 72; +/- 10,27 anos), sendo a média de idade entre os jogadores de 58,67 (38 a 72; +/- 10,71) anos e entre os controles de 55,94 (38 a 68; +/- 9,94) anos. A avaliação pelo teste estatístico não paramétrico de Mann-Whitney demonstrou que os dois grupos não eram estatisticamente diferentes em relação a variável idade.

Considerando toda a amostra, não se observou correlação entre a variável idade e as variáveis escolaridade (0,16) e anos de carreira (-0,03); também não se observou correlação entre o resultado do teste de Minimental (-0,24) e a idade de toda a amostra, e houve correlações fracas inversamente proporcionais com os testes de fluência verbal (-0,49), bateria frontal (-0,43) e memória de figuras (-0,38).

Considerando somente o grupo dos jogadores, não houve correlação significativa entre a idade e a escolaridade (0,16), os anos de carreira (-0,03) ou os testes de Minimental (-0,24) e fluência verbal (-0,30). Houve fracas correlações inversamente proporcionais da idade com os testes de bateria frontal (-0,38) e memória de figuras (-0,39) e uma correlação moderada entre a idade e o teste de dígitos (0,70). Considerando somente o grupo dos controles, houve uma correlação moderada entre a idade e a escolaridade (0,62). Houve uma forte correlação inversamente proporcional com o teste de fluência verbal (-0,78), uma moderada correlação inversamente proporcional com o teste de bateria frontal (-0,63), e uma fraca correlação inversamente proporcional com o teste de Minimental (-0,45). Dentre os grupos dos controles também houve uma correlação positiva, porém fraca, entre a idade e o teste de dígitos (0,31).

5.2.2. Escolaridade

Devido problemas na coleta dos dados, dois controles não passaram pela entrevista neuropsicológica e ficaram sem informações referentes a sua escolaridade ou aos testes neuropsicológicos.

A média de escolaridade entre os sujeitos da amostra foi de 13,68 (5 a 20; +/- 2,76) anos; sendo a média entre os jogadores de 12,78 (5 a 16; +/- 2,82) anos e a média dentre os controles de 14,69 (11 a 20; +/- 2,39) anos.

Houve uma correlação fraca entre a escolaridade dos indivíduos da amostra e o teste de dígitos (0,33). Não houve correlação entre a escolaridade e nenhum dos demais testes neuropsicológicos. Observando somente o grupo dos jogadores de futebol, não foi encontrado nenhuma correlação significativa das escolaridades com os outros parâmetros demográficos ou com os testes neuropsicológicos. Observando a população dos controles, foi observada uma correlação moderada entre a escolaridade e o teste dos dígitos (0,51); e correlações inversamente proporcionais sendo forte com o teste de bateria frontal (-0,78), moderada com o teste de fluência verbal (-0,66) e fraca com o teste de Minimental (-0,39). Visto a moderada correlação entre idade e escolaridade entre os controles de nosso estudo (0,62), ao menos em parte tais achados podem estar sendo influenciados por fatores de confusão relacionados a idade.

5.2.3. Anos de carreira

A média de anos de carreira dentre os jogadores foi de 20,89 (11 a 29; +/- 5,05) anos, nenhum controle possuía anos de carreira no futebol profissional ou amador.

Considerando toda a amostra, houve fracas correlações inversamente proporcionais entre os anos de carreira e os testes de Minimental (-0,38), bateria frontal (-0,49) e memória de figuras (-0,45). Entretanto, tal correlação não se manteve quando considerados somente o grupo dos jogadores de futebol. Devido a tanto, não consideramos os anos de carreiras nas análises que envolvessem o grupo controle, somente nas análises que somente consideravam os jogadores de futebol isoladamente.

Considerando somente o grupo dos jogadores de futebol, foi observado somente uma correlação fraca inversamente proporcional entre os anos de carreira e o teste dos dígitos (-0,34).

5.2.4. Minimental

A média de pontuação no exame de Minimental no estudo foi de 28,03 (21 a 30; +/- 2,55), sendo de 26,89 (21 a 30; +/- 3,05) entre os jogadores e 29,31 (28 a 30; +/- 0,7) entre os controles. Quatro entre os dezoito jogadores (22,22%) e sete dentre os dezesseis controles (43,75%) obtiveram a nota máxima no teste do Minimental.

Cinco dos dezoito jogadores (27,78%) e nenhum dos dezesseis controles que realizaram o teste (0%) obtiveram um escore-z abaixo de 1,5 desvios padrões no Minimental. Não foram observadas correlações significativas entre a idade (-0,28) ou a escolaridade (0,12) de toda amostra deste estudo com os resultados obtidos no Minimental, assim como não houve uma correlação significativa entre os anos de carreira (-0,02) dos jogadores do estudo com seus resultados de Minimental. Considerada toda amostra, observou-se uma correlação moderada do Minimental com os testes de fluência verbal (0,57), bateria frontal (0,57) e memória de figuras (0,53). No grupo dos jogadores, manteve-se uma correlação moderada com o teste de fluência verbal (0,67), e correlações fracas com os testes de bateria frontal (0,47) e memória de figuras (0,46) e no grupo controle houve uma correlação fraca com fluência verbal (0,38) e uma correlação moderada com a bateria frontal (0,67). Não foi possível fazer um teste de correlação com o teste de memória de figuras no grupo dos controles porque todos os indivíduos que fizeram o teste tiraram a pontuação máxima, sem variação no resultado.

5.2.5. Fluência verbal

Somente 14 controles completaram o teste de fluência verbal. A média de pontuação deste teste na amostra foi de 38,75 (17 a 57; +/- 10,56), sendo 36,72

(17 a 57; +/- 11,07) dentre os jogadores e 41,36 (24 a 56; +/- 9,61) dentre os controles.

Dois dentre os dezoito jogadores (11,11%) e um dentre os quatorze controles (7,14%) que realizaram o teste de fluência verbal tiveram um escore-z inferior a 1,5 desvios padrões. Os dois jogadores que obtiveram resultados inferiores a 1,5 desvios padrões no teste de fluência verbal também obtiveram valores inferiores a 1,5 desvios padrões no Minimental. Além das correlações já descritas com o teste do Minimental, o teste de fluência verbal apresentou uma correlação moderada com o teste de bateria frontal tanto em toda a amostra (0,55), como entre os jogadores (0,63) e entre os controles (0,56); e uma correlação fraca com o teste de memória de figuras em toda amostra (0,31) e entre os jogadores (0,33). Não houve correlação significativa com o teste de dígitos em toda a amostra (-0,28), ou entre os jogadores (-0,25); mas houve uma correlação fraca inversamente proporcional entre os controles (-0,42).

5.2.6. Dígitos

Somente 14 controles completaram o teste de Dígitos. A média de pontos neste teste na amostra foi de 9 (5 a 16; +/- 2,55), sendo 8,44 (6 a 14; +/- 2,04) entre os jogadores e 9,71 (5 a 16; +/- 3,02) dentre os controles.

Quatro entre os dezoito jogadores (22,22%) e um dentre os quatorze controles (7,14%) que realizaram o teste de dígitos tiveram um escore-z inferior a 1,5 desvios padrões. Dentre estes 4 jogadores, um apresentou também um resultado abaixo de 1,5 desvios padrões no teste de Minimental, e nenhum dos 5 sujeitos da amostra apresentou resultado abaixo do corte no teste de fluência verbal. Além das relações já descritas nas sessões anteriores, não houve correlações significativas entre o teste de dígitos e o teste de bateria frontal na amostra (0,07), dentre os jogadores (0,02) ou dentre os controles (-0,06). Houve uma fraca correlação inversamente proporcional entre o teste de dígitos e o teste de memória de figuras em toda a amostra (-0,31) e entre os jogadores de futebol (-0,48).

5.2.7. Bateria frontal

Somente 17 jogadores e 12 controles realizaram o teste de Bateria frontal. A média de pontuação neste teste foi de 16,41 (11 a 18; +/- 1,82), sendo 15,59 (11 a 18; +/- 1,97) dentre os jogadores e 17,58 (17 a 18; +/- 0,51) dentre os controles. Três dentre os dezessete jogadores (17,65%) obtiveram a pontuação máxima do teste (18) e sete dentre os 13 controles (53,85%).

Nenhum sujeito da amostra obteve um resultado inferior a 1,5 desvios padrões na avaliação de bateria frontal. Além das relações já descritas nas sessões anteriores, houve uma fraca correlação entre o teste de bateria frontal e o teste de memória de figuras (0,41), que não se manteve no grupo dos jogadores de futebol (0,24).

5.2.8. Memória de figuras

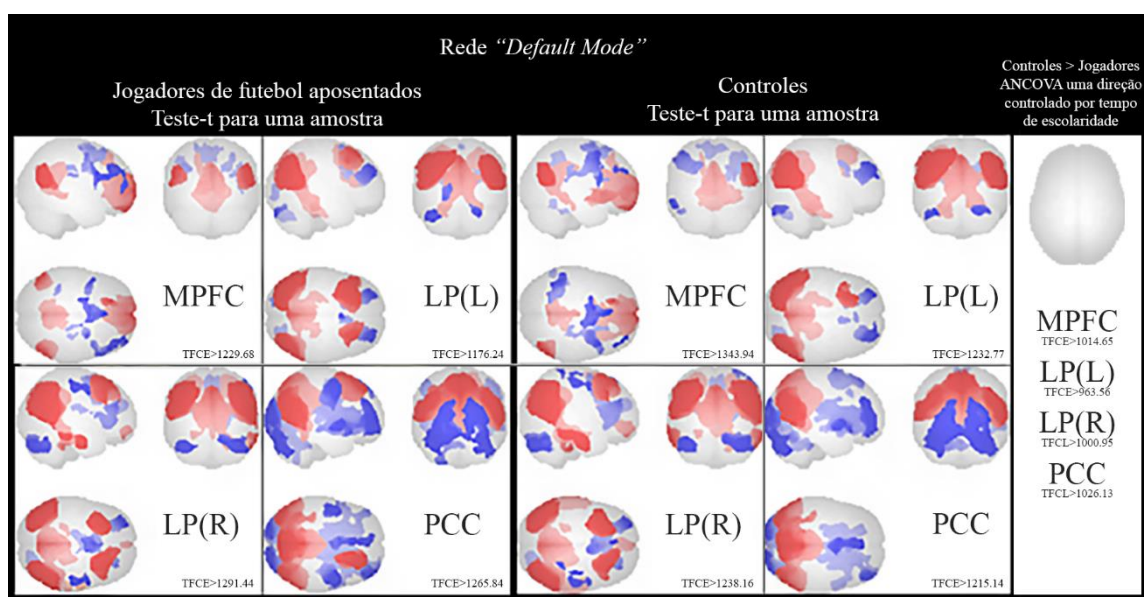
Somente 12 controles realizaram o teste de memória de figuras. A Média de pontuação neste teste foi de 9,67 (8 a 10; +/- 0,66); sendo 9,44 (8 a 10; +/- 0,78) dentre os jogadores e 100% dos controles obtiveram a nota máxima (10). Nenhum sujeito da amostra pontuou abaixo de 8 neste teste.

5.3. Resultados dos estudos funcionais

5.3.1. Análise 1: controles vs jogadores

Devido à população final dos jogadores de futebol aposentados e controles apresentarem um valor de escolaridade considerado significativamente diferente entre as amostras no teste-u não paramétrico de Mann-Whitney, foram realizadas análises ANCOVAs controladas pela covariável escolaridade.

Figura 18: Comparação visual ("cérebro de vidro") entre os clusters de conectividade da DMN



Fonte: Software CONN Toolbox

Clusters de conectividade da DMN com SEEDs no córtex pré-frontal medial (MPFC), córtex parietal lateral esquerdo e direito (LP(L); LP(R)) e córtex do cíngulo posterior (PCC) de jogadores de futebol aposentados e controles. Embora existam algumas diferenças entre os padrões do cluster, eles são muito semelhantes e não atingiram a diferença de significância estatística.

Encontramos consistentemente o padrão de conectividade esperado entre todos os ROIs pré-definidos em ambos os grupos, como mostrado na figura 18 os quatro ROIs na DMN como exemplo; Entretanto, não encontramos diferenças estatisticamente significativas na conectividade cerebral entre o grupo de jogadores aposentados e controles nas análises *Seed-to-voxel* controladas pela variante "anos de escolaridade" dos 10 *SEEDs* frontais, 26 *SEEDs* temporais e 4 *SEEDs* da Rede de Modo Padrão com estatísticas não paramétricas (*Threshold Free Cluster Enhancement*) e considerando um p-FWE < 0,05. As análises exploratórias voxel-to-voxel por redes componentes

independentes determinaram 40 redes em nossa amostra, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre a conectividade de seus componentes entre os grupos de jogadores e controles, também controlados pela variante "anos de escolaridade" e com estatísticas não paramétricas (*Threshold Free Cluster Enhancement*) e considerando um $p\text{-FWE} < 0,05$.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o número de scans válidos (Teste U de Mann Whitney $p = 0,751$) e de média de movimento ($p = 0,949$) entre os grupos.

5.3.2. Análise 2: análise de regressão dos anos de carreira nos jogadores de futebol aposentados.

Foi realizada análise de regressão da variável anos de carreira no grupo dos jogadores de futebol.

Não encontramos variações significativas nas redes de conexão neural que fosse atribuível a variável anos de carreira no grupo de jogadores de futebol aposentados nas análises Seed-to-voxel dos 10 seeds frontais, 26 seeds temporais e 4 seeds da DMN, assim como nas análises exploratórias de redes ICA com estatísticas não paramétricas (*Threshold Free Cluster Enhancement*) e considerando um $p\text{-FWE} < 0,05$.

6. Discussão

Realizamos um estudo rsfMRI comparando jogadores de futebol aposentados e controles pareados por idade e não encontramos diferenças de conectividade cerebral (aplicando correções TFCE e FWE). O interesse é justificado por descrição de alterações cognitivas em jogadores de futebol, com alguns estudos que demonstram achados post-mortem compatíveis com ETC, semelhantes aos relatados anteriormente em jogadores de futebol americano (3, 4). No entanto, a literatura sobre efeitos neurocognitivos da prática do futebol é controversa e os estudos de conectividade cerebral neste campo são escassos.

Nosso estudo envolveu aquisições e análises de neuroimagem estrutural e funcional e não encontrou diferenças na conectividade cerebral analisada por rsfMRI. Tais achados estão de acordo com estudos que não encontraram alterações em ressonância magnética em pacientes com sintomas de ETC ou após subconcussões (61); e com estudos que avaliaram lesões cerebrais traumáticas leves (mTBI) que mostram que o resultado de traumatismos cranioencefálicos leves são reversíveis dentro de semanas (62-67). Também foi demonstrado que o impacto de uma bola de futebol envolve muito menos torque e transferência de energia para a cabeça do que outros esportes de contato como futebol americano, boxe e hóquei (1, 39, 40).

Por outro lado, outros estudos mostraram alterações fisiológicas e de imagem em jogadores de futebol, como por exemplo: um estudo experimental de Di Virgilio encontrou alterações eletrofisiológicas e cognitivas após a rotina de cabeçadas (2). Lipton et al encontraram alterações na anisotropia fracionada na matéria branca têmporo-occipital em jogadores de futebol, relacionadas com pior desempenho neurocognitivo (28); Koerte encontrou mudanças na espectroscopia de ressonância magnética no cíngulo posterior de jogadores de futebol aposentados (30); e Borich et al. demonstraram alteração na conectividade em três redes em adolescentes com concussão: alterações no âmbito da DMN; aumento da conectividade no polo frontal direito na rede função executiva; e aumento da conectividade no córtex opérculo frontal esquerdo associado com a rede de atenção ventral (32). Especificamente usando fMRI do

estado de repouso, CassoudeSalle et al encontraram maior conectividade dentro da DMN e da rede córtico-cerebelar após uma temporada de futebol, associada ao número de impactos na cabeça (68), e uma meta análise realizada em 2014 para pacientes com traumatismo cranioencefálico leve demonstrou que estudos prévios pela metodologia de análise de estimativa de probabilidade de ativação apresentavam maior resposta em relação aos controles em áreas do cerebelo, ínsula e lobo parietal e menor resposta no lobo frontal e cíngulo anterior (69).

A definição de concussão, subconcussão, mTBI, síndrome pós-concussão persistente (PPCS) e TCE na literatura ainda são controversas e, por vezes, se sobrepõem (70); O Centro de Controle de Doenças (CDC) do governo dos Estados Unidos usa como definição que "a concussão é uma condição de estado mental temporariamente alterado como resultado de traumatismo craniano" (https://www.cdc.gov/headsup/basics/concussion_what.html) (71). PPCS é frequentemente definida como uma condição em que esses sintomas pós-concussão como dores de cabeça, tontura, atenção prejudicada, memória ruim, disfunção executiva, irritabilidade e depressão duram mais de um ano (72). ETC é uma doença neurodegenerativa progressiva de início tardio com a característica distinta de acúmulos perivasculares de p-tau em neurônios e astrócitos (7-9).

É necessário ressaltar que os jogadores de futebol também estão expostos a impactos não intencionais na cabeça, como cabeça-a-cabeça ou cotovelo/ joelho-a-cabeça, que levaria a lesões cerebrais traumáticas, que poderiam ser leves a graves. Durante a Copa do Mundo FIFA de 2014, a segunda parte mais lesionada dos jogadores de futebol foi a cabeça, respondendo por 18% de todos os traumas (38); portanto, ainda não está claro o papel das subconcussões como liderança no desenvolvimento do ETC.

Um diferencial do nosso estudo foi o uso de correção não paramétrica TFCE em nossa análise estatística, ferramenta que vem ganhando notoriedade em estudos baseados em fMRI e superfícies corticais na literatura (59, 73).

Em nosso estudo, apenas uma parcela dos jogadores de futebol aposentados (5 de 18; 27,8%) apresentou alterações no Minimental, e nenhum dos controles. Mesmo os dois grupos tendo sido considerados estatisticamente

diferentes pelo teste-u não paramétrico de Mann Whitney, não encontramos diferenças de conectividade entre eles. É possível que nosso tamanho amostral não tenha sido suficiente para atingir significância estatística para avaliar a diferença de conectividade em estudos de ressonância funcional. Realizamos uma análise de poder *post-hoc* (dados não mostrados) utilizando análise ROI-a-ROI abordado nas quatro áreas da DMN e que revelou um mínimo de 268 sujeitos para atingir 5% de significância considerando um tamanho de efeito de 44% a análise com ROIs pré-determinados. Outro ponto a considerar seria que, mesmo quando se desenvolve a sintomatologia da ETC, os jogadores de futebol tendem a ter um menor grau da doença em comparação com boxeadores e jogadores de futebol americano, onde as concussões são mais intensas e frequentes (74), e assim, a diferença na conectividade seria naturalmente mais difícil de encontrar. Ainda, outra consideração é que não conseguimos parear os estilos de vida. Possivelmente os jogadores tenham tido uma quantidade maior de atividade física ao longo da vida, que pode também ter impacto na conectividade cerebral. Além disso, não tivemos registro detalhado do histórico de traumas do nosso grupo. Estudos longitudinais com seguimento clínico e de biomarcadores, associado a registro detalhado de traumas ao longo da carreira, poderiam acrescentar informações.

Não obstante, fizemos um extenso estudo de análise de rede ICA de cérebro inteiro e baseado em ROI entre nossos indivíduos, com metodologia estatística não paramétrica cuidadosa e correção para possível viés entre os indivíduos e não encontramos diferença estatística relevante na conectividade cerebral de jogadores de futebol e controles com idade semelhante; nossos achados podem ser importantes para futuras meta-análises e para evitar viés de publicação positiva (75).

As limitações do nosso estudo incluem um pequeno tamanho de amostra, impossibilidade de aumentar o tamanho da amostra devido às limitações de tempo e pandemia de COVID-19 e poucos indivíduos com minixame mental alterado. Mais estudos e discussões são necessários para entender a relação entre futebol, alterações encefálicas e ETC.

7. Conclusão

Não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos padrões de conectividade entre o grupo de jogadores de futebol aposentados e o grupo controle.

Não encontramos diferenças nos padrões de conectividade que pudessem ser relacionados aos anos de carreira dos jogadores aposentados na análise de regressão.

Bibliografia

1. Spiotta AM, Bartsch AJ, Benzel EC. Heading in soccer: dangerous play? *Neurosurgery*. 2012;70(1):1-11.
2. Di Virgilio TG, Hunter A, Wilson L, Stewart W, Goodall S, Howatson G, et al. Evidence for acute electrophysiological and cognitive changes following routine soccer heading. *EBioMedicine*. 2016;13:66-71.
3. Hales C, Neill S, Gearing M, Cooper D, Glass J, Lah J. Late-stage CTE pathology in a retired soccer player with dementia. *Neurology*. 2014;83(24):2307-9.
4. Grinberg LT, Anghinah R, Nascimento CF, Amaro Jr E, Leite RP, Martin MdGM, et al. Chronic traumatic encephalopathy presenting as Alzheimer's disease in a retired soccer player. *Journal of Alzheimer's disease*. 2016;54(1):169-74.
5. Galgano MA, Cantu R, Chin LS. Chronic traumatic encephalopathy: the impact on athletes. *Cureus*. 2016;8(3).
6. Alosco ML, Mariani ML, Adler CH, Balcer LJ, Bernick C, Au R, et al. Developing methods to detect and diagnose chronic traumatic encephalopathy during life: rationale, design, and methodology for the DIAGNOSE CTE Research Project. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2021;13(1):1-23.
7. McKee AC, Stein TD, Kiernan PT, Alvarez VE. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. *Brain pathology*. 2015;25(3):350-64.
8. McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, Stern RA, Daneshvar DH, Alvarez VE, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013;136(1):43-64.
9. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2009;68(7):709-35.
10. Martland HS. Punch drunk. *Journal of the American Medical Association*. 1928;91(15):1103-7.
11. Jordan BD. Brain injury in boxing. *Clinics in sports medicine*. 2009;28(4):561-78.
12. Lundberg GD. Brain injury in boxing. *The American journal of forensic medicine and pathology*. 1985;6(3):192-8.
13. Jordan BD, editor *Chronic traumatic brain injury associated with boxing*. Seminars in neurology; 2000: Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York
14. Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, Jacobs AR, Bennett A, Gandy S. Apolipoprotein Eε4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *Jama*. 1997;278(2):136-40.
15. Hähnel S, Stippich C, Weber I, Darm H, Schill T, Jost J, et al. Prevalence of cerebral microhemorrhages in amateur boxers as detected by 3T MR imaging. *American journal of neuroradiology*. 2008;29(2):388-91.
16. Hasiloglu Z, Albayram S, Selcuk H, Ceyhan E, Delil S, Arkan B, et al. Cerebral microhemorrhages detected by susceptibility-weighted imaging in amateur boxers. *American journal of neuroradiology*. 2011;32(1):99-102.
17. Zhang L, Heier L, Zimmerman R, Jordan B, Uluğ A. Diffusion anisotropy changes in the brains of professional boxers. *American Journal of Neuroradiology*. 2006;27(9):2000-4.
18. Roberts AH. *Brain damage in boxers: a study of the prevalence of traumatic encephalopathy among ex-professional boxers*: Pitman Medical & Scientific Publishing Co., Ltd.; 1969.
19. Niedfeldt MW. Head injuries, heading, and the use of headgear in soccer. *Current sports medicine reports*. 2011;10(6):324-9.
20. Agel J, Evans TA, Dick R, Putukian M, Marshall SW. Descriptive epidemiology of collegiate men's soccer injuries: National Collegiate Athletic Association Injury Surveillance System, 1988–1989 through 2002–2003. *Journal of athletic training*. 2007;42(2):270.

21. Andersen TE, Arnason A, Engebretsen L, Bahr R. Mechanisms of head injuries in elite football. *British journal of sports medicine*. 2004;38(6):690-6.
22. Boden BP, Kirkendall DT, Garrett WE. Concussion incidence in elite college soccer players. *The American Journal of Sports Medicine*. 1998;26(2):238-41.
23. Neal J, Hutchings P, Phelps C, Williams D. Football and Dementia: Understanding the Link. *Front. Psychiatry*. 2022;13:849876.
24. Militana AR, Donahue MJ, Sills AK, Solomon GS, Gregory AJ, Strother MK, et al. Alterations in default-mode network connectivity may be influenced by cerebrovascular changes within 1 week of sports related concussion in college varsity athletes: a pilot study. *Brain imaging and behavior*. 2016;10(2):559-68.
25. Orrison Jr WW, Hanson EH, Alamo T, Watson D, Sharma M, Perkins TG, et al. Traumatic brain injury: a review and high-field MRI findings in 100 unarmed combatants using a literature-based checklist approach. *Journal of neurotrauma*. 2009;26(5):689-701.
26. Stevens MC, Lovejoy D, Kim J, Oakes H, Kureshi I, Witt ST. Multiple resting state network functional connectivity abnormalities in mild traumatic brain injury. *Brain imaging and behavior*. 2012;6(2):293-318.
27. Borich M, Makan N, Boyd L, Virji-Babul N. Combining whole-brain voxel-wise analysis with in vivo tractography of diffusion behavior after sports-related concussion in adolescents: a preliminary report. *Journal of neurotrauma*. 2013;30(14):1243-9.
28. Lipton ML, Kim N, Zimmerman ME, Kim M, Stewart WF, Branch CA, et al. Soccer heading is associated with white matter microstructural and cognitive abnormalities. *Radiology*. 2013;268(3):850-7.
29. McAllister TW, Ford JC, Flashman LA, Maerlender A, Greenwald RM, Beckwith JG, et al. Effect of head impacts on diffusivity measures in a cohort of collegiate contact sport athletes. *Neurology*. 2014;82(1):63-9.
30. Koerte IK, Lin AP, Muehlmann M, Merugumala S, Liao H, Starr T, et al. Altered neurochemistry in former professional soccer players without a history of concussion. *Journal of neurotrauma*. 2015;32(17):1287-93.
31. Bonnelle V, Leech R, Kinnunen KM, Ham TE, Beckmann CF, De Boissezon X, et al. Default mode network connectivity predicts sustained attention deficits after traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(38):13442-51.
32. Borich M, Babul A-N, Yuan PH, Boyd L, Virji-Babul N. Alterations in resting-state brain networks in concussed adolescent athletes. *Journal of neurotrauma*. 2015;32(4):265-71.
33. Baugh CM, Robbins CA, Stern RA, McKee AC. Current understanding of chronic traumatic encephalopathy. *Current treatment options in neurology*. 2014;16(9):306.
34. Katz DI, Bernick C, Dodick DW, Mez J, Mariani ML, Adler CH, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke consensus diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Neurology*. 2021;96(18):848-63.
35. Barrio JR, Small GW, Wong KP, Huang SC, Liu J, Merrill DA, et al. In vivo characterization of chronic traumatic encephalopathy using [F-18]FDDNP PET brain imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(16):E2039-47.
36. Bieniek KF, Blessing MM, Heckman MG, Diehl NN, Serie AM, Paolini MA, et al. Association between contact sports participation and chronic traumatic encephalopathy: a retrospective cohort study. *Brain Pathology*. 2020;30(1):63-74.
37. Cortelli P, Pensato U. NEUROLOGICAL DISEASES IN SOCCER PLAYERS. In: Giannini, editor. *Soccer Diseases*. 1: Timeo; 2020. p. pp.40-58.
38. Junge A, Dvořák J. Football injuries during the 2014 FIFA World Cup. *British Journal of Sports Medicine*. 2015;49(9):599-602.
39. Auger J, Markel J, Pecoski DD, Leiva-Molano N, Talavage TM, Leverenz L, et al. Factors affecting peak impact force during soccer headers and implications for the mitigation of head injuries. *PLoS one*. 2020;15(10):e0240162.

40. Pierce JD, Reinbold KA, Lyngard BC, Goldman RJ, Pastore CM. Direct measurement of punch force during six professional boxing matches. *Journal of quantitative analysis in sports*. 2006;2(2).
41. Ling H, Morris HR, Neal JW, Lees AJ, Hardy J, Holton JL, et al. Mixed pathologies including chronic traumatic encephalopathy account for dementia in retired association football (soccer) players. *Acta neuropathologica*. 2017;133(3):337-52.
42. Mackay DF, Russell ER, Stewart K, MacLean JA, Pell JP, Stewart W. Neurodegenerative disease mortality among former professional soccer players. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(19):1801-8.
43. Amaro E, Jr., Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn*. 2006;60(3):220-32.
44. Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: a review. *Neuroimage*. 2018;180:577-93.
45. Hall EL, Robson SE, Morris PG, Brookes MJ. The relationship between MEG and fMRI. *Neuroimage*. 2014;102:80-91.
46. Buckner RL, Krienen FM. The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends in cognitive sciences*. 2013;17(12):648-65.
47. Mesulam M-M. From sensation to cognition. *Brain: a journal of neurology*. 1998;121(6):1013-52.
48. Kelley WM, Macrae CN, Wyland CL, Caglar S, Inati S, Heatherton TF. Finding the self? An event-related fMRI study. *Journal of cognitive neuroscience*. 2002;14(5):785-94.
49. Frith CD, Frith U. Interacting minds--a biological basis. *Science*. 1999;286(5445):1692-5.
50. Addis DR, Wong AT, Schacter DL. Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*. 2007;45(7):1363-77.
51. Hassabis D, Maguire EA. Deconstructing episodic memory with construction. *Trends in cognitive sciences*. 2007;11(7):299-306.
52. Ho NSP, Poerio G, Konu D, Turnbull A, Sormaz M, Leech R, et al. Facing up to the wandering mind: Patterns of off-task laboratory thought are associated with stronger neural recruitment of right fusiform cortex while processing facial stimuli. *Neuroimage*. 2020;214:116765.
53. Smallwood J, Turnbull A, Wang H-t, Ho NS, Poerio GL, Karapanagiotidis T, et al. The neural correlates of ongoing conscious thought. *IScience*. 2021;24(3):102132.
54. Smallwood J, Bernhardt BC, Leech R, Bzdok D, Jefferies E, Margulies DS. The default mode network in cognition: a topographical perspective. *Nature reviews neuroscience*. 2021;22(8):503-13.
55. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(9):2349-56.
56. Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *The Neuroscientist*. 2014;20(2):150-9.
57. Marek S, Dosenbach NU. The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2018;20(2):133.
58. Van Dijk KR, Sabuncu MR, Buckner RL. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage*. 2012;59(1):431-8.
59. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*. 2009;44(1):83-98.
60. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human brain mapping*. 2001;14(3):140-51.

61. Jordan SE, Green GA, Galanty HL, Mandelbaum BR, Jabour BA. Acute and chronic brain injury in United States National Team soccer players. *The American Journal of Sports Medicine*. 1996;24(2):205-10.
62. Mayer AR, Mannell MV, Ling J, Elgie R, Gasparovic C, Phillips JP, et al. Auditory orienting and inhibition of return in mild traumatic brain injury: a fMRI study. *Human brain mapping*. 2009;30(12):4152-66.
63. Halterman CI, Langan J, Drew A, Rodriguez E, Osternig LR, Chou L-S, et al. Tracking the recovery of visuospatial attention deficits in mild traumatic brain injury. *Brain*. 2006;129(3):747-53.
64. van Donkelaar P, Langan J, Rodriguez E, Drew A, Halterman C, Osternig L, et al. Attentional deficits in concussion. *Brain Injury*. 2005;19(12):1031-9.
65. Belanger HG, Vanderploeg RD, Curtiss G, Warden DL. Recent neuroimaging techniques in mild traumatic brain injury. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2007;19(1):5-20.
66. Iverson GL. Outcome from mild traumatic brain injury. *Current opinion in psychiatry*. 2005;18(3):301-17.
67. Mickevičiene D, Schrader H, Obelieniene D, Surkiene D, Kunickas R, Stovner LJ, et al. A controlled prospective inception cohort study on the post-concussion syndrome outside the medicolegal context. *European Journal of Neurology*. 2004;11(6):411-9.
68. Cassouesalle H, Petit A, Chanraud S, Petit H, Badaut J, Sibon I, et al. Changes in resting-state functional brain connectivity associated with head impacts over one men's semi-professional soccer season. *Journal of Neuroscience Research*. 2021;99(2):446-54.
69. Eierud C, Craddock RC, Fletcher S, Aulakh M, King-Casas B, Kuehl D, et al. Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*. 2014;4:283-94.
70. Bigler ED. Neuropsychology and clinical neuroscience of persistent post-concussive syndrome. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008;14(1):1-22.
71. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2006;21(6):544-8.
72. King NS, Kirwilliam S. Permanent post-concussion symptoms after mild head injury. *Brain injury*. 2011;25(5):462-70.
73. Lett TA, Waller L, Tost H, Veer IM, Nazeri A, Erk S, et al. Cortical surface-based threshold-free cluster enhancement and cortexwise mediation. *Wiley Online Library*, 2017 1065-9471.
74. Selassie AW, Wilson DA, Pickelsimer EE, Voronca DC, Williams NR, Edwards JC. Incidence of sport-related traumatic brain injury and risk factors of severity: a population-based epidemiologic study. *Annals of epidemiology*. 2013;23(12):750-6.
75. Lieberman MD, Cunningham WA. Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2009;4(4):423-8.
76. Uretsky M, Bouix S, Killiany RJ, Tripodis Y, Martin B, Palmisano J, et al. Association Between Antemortem FLAIR White Matter Hyperintensities and Neuropathology in Brain Donors Exposed to Repetitive Head Impacts. *Neurology*. 2021.
77. Champagne AA, Coverdale NS, Ross A, Murray C, Vallee I, Cook DJ. Characterizing changes in network connectivity following chronic head trauma in special forces military personnel: a combined resting-fMRI and DTI study. *Brain injury*. 2021:1-9.
78. McGuine T, Post E, Pfaller AY, Hetzel S, Schwarz A, Brooks MA, et al. Does soccer headgear reduce the incidence of sport-related concussion? A cluster, randomised controlled trial of adolescent athletes. *British journal of sports medicine*. 2020;54(7):408-13.
79. Guell X, Schmahmann J. Cerebellar functional anatomy: a didactic summary based on human fMRI evidence. *Springer*; 2020.

80. Córcoles-Parada M, Ubero-Martínez M, Morris RG, Insausti R, Mishkin M, Muñoz-López M. Frontal and Insular Input to the Dorsolateral Temporal Pole in Primates: Implications for Auditory Memory. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13.
81. Parkes L, Fulcher B, Yücel M, Fornito A. An evaluation of the efficacy, reliability, and sensitivity of motion correction strategies for resting-state functional MRI. *Neuroimage*. 2018;171:415-36.
82. Cassouesalle H, Bildet M, Petit H, Sibon I, Badaut J, Dehail P. Brain changes depending on head impacts over one season of semi-professional soccer: A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2018;61:e37.
83. O'Neill TJ, Davenport EM, Murugesan G, Montillo A, Maldjian JA. Applications of resting state functional mr imaging to traumatic brain injury. *Neuroimaging Clinics*. 2017;27(4):685-96.
84. Nitrini R. Soccer (Football Association) and chronic traumatic encephalopathy: A short review and recommendation. *Dementia & neuropsychologia*. 2017;11(3):218-20.
85. Liu TT, Nalci A, Falahpour M. The global signal in fMRI: Nuisance or Information? *NeuroImage*. 2017;150:213-29.
86. Koerte IK, Lin AP, Willems A, Muehlmann M, Hufschmidt J, Coleman MJ, et al. A review of neuroimaging findings in repetitive brain trauma. *Brain Pathology*. 2015;25(3):318-49.
87. Abbas K, Shenk TE, Poole VN, Breedlove EL, Leverenz LJ, Nauman EA, et al. Alteration of default mode network in high school football athletes due to repetitive subconcussive mild traumatic brain injury: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Brain connectivity*. 2015;5(2):91-101.
88. Gupta SS. fMRI for mapping language networks in neurosurgical cases. *The Indian Journal of Radiology & Imaging*. 2014;24(1):37.
89. Smith SM, Beckmann CF, Andersson J, Auerbach EJ, Bijsterbosch J, Douaud G, et al. Resting-state fMRI in the human connectome project. *Neuroimage*. 2013;80:144-68.
90. Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, Ruparel K, Loughead J, Calkins ME, et al. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage*. 2013;64:240-56.
91. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain connectivity*. 2012;2(3):125-41.
92. Yeo RA, Gasparovic C, Merideth F, Ruhl D, Doezema D, Mayer AR. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study of mild traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2011;28(1):1-11.
93. Rosazza C, Minati L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological sciences*. 2011;32(5):773-85.
94. Henry LC, Tremblay J, Tremblay S, Lee A, Brun C, Lepore N, et al. Acute and chronic changes in diffusivity measures after sports concussion. *Journal of neurotrauma*. 2011;28(10):2049-59.
95. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(31):13040-5.
96. Zou Q-H, Zhu C-Z, Yang Y, Zuo X-N, Long X-Y, Cao Q-J, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *Journal of neuroscience methods*. 2008;172(1):137-41.
97. Yang H, Long X-Y, Yang Y, Yan H, Zhu C-Z, Zhou X-P, et al. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. *Neuroimage*. 2007;36(1):144-52.
98. Norman KA, Polyn SM, Detre GJ, Haxby JV. Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *Trends in cognitive sciences*. 2006;10(9):424-30.

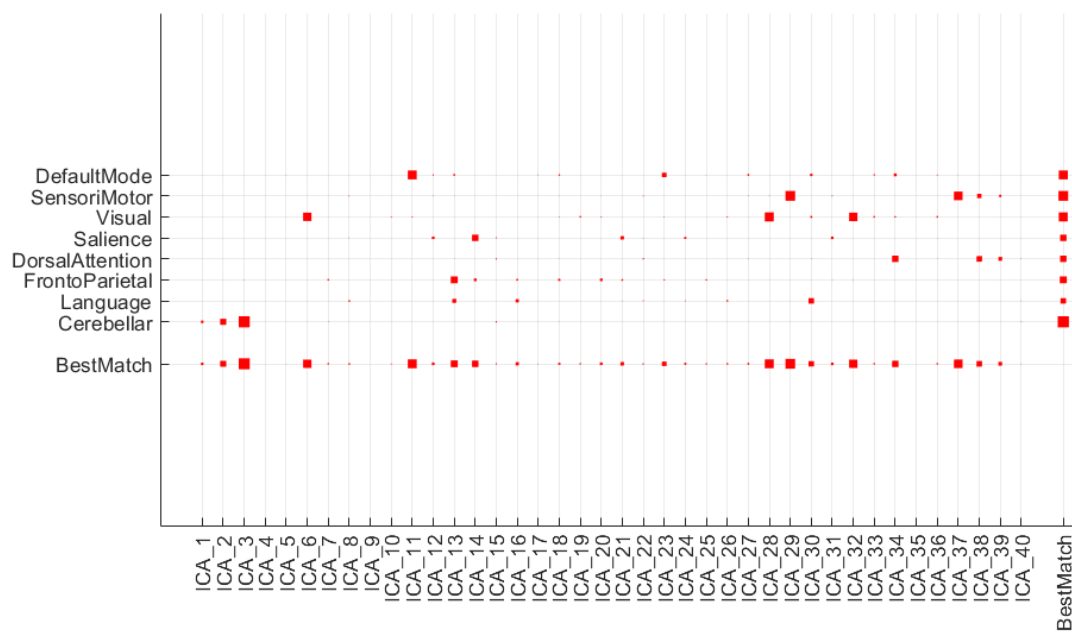
99. McAllister TW, Flashman LA, McDonald BC, Saykin AJ. Mechanisms of working memory dysfunction after mild and moderate TBI: evidence from functional MRI and neurogenetics. *Journal of neurotrauma*. 2006;23(10):1450-67.
100. Broshek DK, Kaushik T, Freeman JR, Erlanger D, Webbe F, Barth JT. Sex differences in outcome following sports-related concussion. *Journal of neurosurgery*. 2005;102(5):856-63.
101. Matthews PM, Jezzard P. Functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):6-12.
102. Naunheim RS, Bayly PV, Standeven J, Neubauer JS, Lewis LM, Genin GM. Linear and angular head accelerations during heading of a soccer ball. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(8):1406-12.
103. Broglio SP, Ju Y-Y, Broglio MD, Sell TC. The efficacy of soccer headgear. *Journal of athletic training*. 2003;38(3):220.
104. Naunheim RS, Standeven J, Richter C, Lewis LM. Comparison of impact data in hockey, football, and soccer. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2000;48(5):938-41.
105. Blumbergs PC, SCOTT G, VIS JM, WAINWRIGHT H, SIMPSON DA, McLEAN AJ. Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. *Journal of neurotrauma*. 1995;12(4):565-72.
106. Schneider K, Zernicke RF. Computer simulation of head impact: estimation of head-injury risk during soccer heading. *Journal of Applied Biomechanics*. 1988;4(4):358-71.
107. Levendusky T, Armstrong C, Eck J, Jeziorowski J, Kugler L, editors. Impact characteristics of two types of soccer balls. Reilly T, Lees A, Davids K, et al *Science and Football: Proceedings of the first World Congress of Science and Football*; 1988.

Anexos

Tabela 2: Resultados dos testes neuropsicológicos

	grupo	idade	escolaridade	anos carreira	Minimental		fluencia verbal		digitos		Bateria de Avaliação Frontal		Bateria Breve - teste de Memória rec total	
					meem pb	meem zscore	fas pb	fas zscore	digitos pb	digitos zscore	baf pb	baf zscore		
1	ANON0254	jogador	60	15	19	26	-1.12	36	-0.4	8	-0.98	15	-0.13	9
2	ANON0256	jogador	65	12	16	25	-1.62	42	0.16	11	0	18	1.17	10
3	ANON0266	jogador	44	11	21	22	-3.17	25	-1.07	6	-1.96	14	0.09	10
4	ANON0293	jogador	64	16	11	29	0.36	38	-0.21	10	-0.32	13	-1	10
5	ANON0299	jogador	67	5	20	28	0.78	29	0.25	11	0	14	0.44	8
6	ANON0301	jogador	69	11	18	21	-3.72	19	-1.87	6	-1.32	11	-1.27	9
7	ANON0315	jogador	61	12	21	29	0.36	42	0.16	8	-0.98	17	0.73	10
8	ANON0319	jogador	72	16	25	29	0.36	27	-1.32	8	-0.7			10
9	ANON0347	jogador	56	15	28	28	-0.13	47	0.37	8	-1.32	15	-0.13	9
10	ANON0369	jogador	56	11	27	30	1.24	56	3.45	8	-1.32	17	1.45	10
11	ANON0411	jogador	38	15	22	30	1.85	41	-0.06	7	-1.6	17	0.73	10
12	ANON0447	jogador	63	14	29	23	-2.62	40	-0.02	8	-0.98	16	0.3	8
13	ANON0448	jogador	63	15	14	30	1.85	57	1.58	9	-0.7	18	1.17	10
14	ANON0490	jogador	44	9	24	27	-0.4	32	-0.04	6	-1.96	14	0.09	10
15	ANON0607	jogador	71	14	22	27	-0.63	36	-0.38	9	-0.32	15	-0.13	9
16	ANON0626	jogador	62	14	26	28	-0.13	32	-0.78	8	-0.98	16	0.3	10
17	ANON0742	jogador	63	14	18	22	-3.11	17	-2.2	14	0.69	17	0.73	8
18	ANON1027	jogador	38	11	15	30	1.24	45	1.61	7	-1.6	18	1.9	10
1	ANON0409	controle	64	15	0	30	0.86	33	-0.69	8	-0.98	18	1.17	10
2	ANON0429	controle	66	16	0	29	0.36	24	-1.54	10	0	18	1.17	10
3	ANON0437	controle	55	12	0	28	-0.13	46	0.27	10	-0.7	18	1.17	10
4	ANON0468	controle	58	15	0	29	0.36	54	1.02	7	-1.32	18	1.17	10
5	ANON0477	controle	46	11	0	30	1.24	52	2.87	9	-0.98	17	1.45	10
6	ANON0497	controle	68	16	0	29	0.36	29	-1.07	9	-0.32	17	0.73	10
7	ANON0506	controle	42	15	0	29	0.36	56	1.21	12	-0.32	18	1.17	10
8	ANON0543	controle	64		0									
9	ANON0579	controle	48	11	0	29	0.69	42	1.41	7	-1.6	17	1.45	10
10	ANON0621	controle	57	16	0	28	-0.13	46	0.27	5	-0.96	17	0.73	10
11	ANON0666	controle	53	15	0	30	0.86	42	-0.09	8	-1.32	18	1.17	10
12	ANON0670	controle	48	15	0	30	0.86	48	0.46	9	-0.98	18	1.17	10
13	ANON0763	controle	67	20	0	29	0.36	34	-0.59	16	1.37			
14	ANON0809	controle	65		0									
15	ANON0896	controle	65	16	0	29	0.36	36	-0.4	11	0			
16	ANON1267	controle	62	16	0	30	0.86							
17	ANON1297	controle	38	15	0	30	0.86							
18	ANON1276	controle	41	11	0	30	1.24	37	0.68	15	0.34	17	1.45	10

Figura 19: correlação das redes de análise de componentes independentes encontradas no presente estudo e os SEEDs pré-determinandos



Fonte: Software CONN