

■ Revisão de Literatura

Encefalopatia traumática crônica do boxeador (*dementia pugilistica*)

Chronic Traumatic Encephalopathy (*dementia pugilistica*) of the Box Player

RENATA AREZA-FEGYVERES
PAULO CARAMELLI
RICARDO NITRINI

Resumo

A *dementia pugilistica* é caracterizada clinicamente por declínio cognitivo, alterações de comportamento e sinais parkinsonianos. Do ponto de vista neuropatológico, o achado mais marcante é o de numerosos emaranhados neurofibrilares no córtex cerebral na virtual ausência de placas senis. O objetivo deste artigo é apresentar revisão do tema, enfatizando as alterações cognitivas, epidemiologia, neuropatologia, estratégias de detecção precoce e relação com a doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Demência, *dementia pugilistica*, traumatismo crânioencefálico, doença de Alzheimer.

Abstract

Dementia pugilistica is characterized by cognitive decline, behavioral changes, and parkinsonian signs. The most remarkable neuropathological finding is the large amount of neurofibrillary tangles and virtual absence of senile plaques.

The aim of the study is to revise the subject, particularly the clinical picture, epidemiology, neuropathology, the strategies for early detection of cognitive signs, and its relation with Alzheimer's disease.

Keywords: dementia, *dementia pugilistica*, traumatic brain injury, Alzheimer's disease.

Recebido: 17/06/2004 - Aceito: 10/09/2004

Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência: Renata Areza Fegyveres. Rua Oscar Freire, 1702, apto. 44 – Pinheiros. 05409-011. São Paulo, SP – Brasil. Fone: (11) 8105-9451 Fax: (11) 3085-1305. E-mail: renataareza@yahoo.com.br

Introdução

O boxe é um esporte muito antigo, no qual os traumatismos cranioencefálicos (TCEs) são frequentes e a ele inerentes. Tem, portanto, conseqüências agudas para o sistema nervoso central, como hemorragias, dissecação carotídea ou trombose (Payne, 1968), e crônicas, como a *dementia pugilistica* (Millsbaugh, 1937). Esta última também pode ser chamada de encefalopatia progressiva crônica do boxeador (Critchley, 1957) ou síndrome *punch drunk* (Martland, 1928) e representa conseqüência neurológica a longo prazo do efeito cumulativo de traumas cranioencefálicos repetidos (Martland, 1928; Roberts, 1969; Critchley, 1957; Mendez, 1995).

Definição, nomenclatura e história

Em 1928, Martland introduziu o termo *punch drunk syndrome* na literatura médica, condição que alguns boxeadores desenvolviam após alguns anos de carreira, caracterizada por sintomas e sinais extrapiramidais e cerebelares associados ou não a alterações cognitivas e comportamentais. Em 1937, Millsbaugh propôs a designação *dementia pugilistica*, mas Critchley, em 1957, denominou essa condição de “encefalopatia crônica progressiva do boxeador”, mais abrangente. Em seu artigo, Critchley caracterizou o *knockout* como produção deliberada e violenta de estado de hipotonia motora, associado a grave distúrbio temporário de consciência. Descreveu detalhadamente os tipos de *knockout* existentes e o denominado *groggy state*, em que o pugilista continua a lutar, mas num “nível de consciência inferior”. Critchley encontrou uma média de 16 anos entre o fim da carreira de boxeador e o início dos sintomas descritos anteriormente por Martland e enfatizou o caráter progressivo da enfermidade.

Em 1963, Mawdsley e Ferguson examinaram dez pacientes e identificaram também alterações piramidais leves como parte da síndrome. A partir de então, há inúmeros estudos com amostras de tamanhos variados de pugilistas ativos ou não, em relação à sintomatologia, achados em exames complementares, avaliação neuropsicológica e anatomopatológica e ainda aspectos éticos e legais do boxe.

Epidemiologia

No pugilismo, os TCEs são responsáveis por dois terços de todas as lesões graves e hospitalizações (Ryan, 1987; Enzenauer *et al.*, 1989). Os dados relacionados à frequência dos achados neuropsiquiátricos nos lutadores são escassos, pois usualmente são estes que vão à procura de auxílio médico. Além disso, a coleta de dados é quase sempre retrospectiva. Nessas amostras, espera-se que a frequência de achados seja alta. Estudo de prevalência realizado em 1969 (Roberts), com amostra

selecionada aleatoriamente de 50% do total de 16.781 pessoas que lutaram boxe no Reino Unido de 1929 até 1955, identificou 250 pessoas com suspeita de apresentar alterações neuropsiquiátricas. Dos 224 lutadores que foram examinados detalhadamente, 37 (17%) tinham seqüela neurológica crônica atribuída ao boxe. Destes, 13 (6%) apresentavam encefalopatia pós-traumática do padrão *punch drunk*, enquanto 24 tinham sintomas semelhantes, embora pouco incapacitados. Os testes neuropsicológicos e observações clínicas revelaram grave comprometimento de memória em 4% do total dos casos e demência em dois dos 37 casos (menos de 1% do total). Tanto a idade quanto o número de lutas estiveram associados à frequência das seqüelas neurológicas (Roberts, 1969).

Mortimer (1985) analisou três estudos epidemiológicos realizados por Roberts (1969), Jedlinski *et al.* (1971) e Thomassen *et al.* (1979) e concluiu que: 1) quando a frequência de lutas é mantida baixa (uma por mês ou menos) e existe boa supervisão no ringue, a incidência de alterações neurológicas e psiquiátricas significativas é relativamente baixa em ex-pugilistas na quinta e sexta décadas de vida; 2) entre boxeadores profissionais com longo tempo de carreira, cerca de 17% têm lesão neurológica clinicamente significativa e menos de 5% têm distúrbio de memória acentuado ou demência. Lutadores amadores que têm frequência similar de lutas parecem ter risco semelhante de lesão neurológica; 3) o grau de lesão parece estar relacionado com o número de lutas e/ou sua frequência, sugerindo que os déficits resultem, ou de efeito cumulativo de TCEs leves, ou do aumento do risco de TCE grave, que pode ocorrer ao longo da carreira. A frequência de 5% de distúrbio acentuado de memória ou demência não deve ser considerada baixa, pois a maior parte dos boxeadores examinados tinha entre 20 e 50 anos.

Quadro clínico

Os sinais e sintomas clínicos da encefalopatia traumática crônica (ETC) caracterizam-se por associações variáveis de síndromes extrapiramidais, cerebelares, piramidais, cognitivas e comportamentais. As descrições iniciais enfatizavam as síndromes motoras. A partir de Johnson (1969), começou-se a dar maior importância aos sintomas comportamentais e cognitivos. Ele analisou 17 boxeadores quanto à frequência de sintomatologia neuropsiquiátrica e propôs quatro síndromes principais, que frequentemente coexistem em períodos diferentes da história natural da encefalopatia: estado amnésico crônico, demência, alteração de personalidade com ataques de raiva e a síndrome de ciúmes mórbidos. A ETC pode se iniciar e se desenvolver lentamente ou aparecer após um golpe forte e, mais comumente, após o término da carreira profissional, quando os sintomas ficam mais evidentes. Boxeadores aposentados com mais de 50 anos têm maior

chance de apresentar sintomas (Roberts, 1969). Mendez (1995) descreveu três estágios da ETC, como consta na tabela 1.

A síndrome demencial e alterações de comportamento e humor vêm ganhando maior ênfase na literatura médica, como conseqüências relativamente freqüentes da encefalopatia do boxeador. No Brasil, Quirino e Oliveira (2001) relataram caso de ex-pugilista com sintomas parkinsonianos e cerebelares iniciados logo após o término de sua carreira; posteriormente, manifestou-se por quadro psicótico, com delírio de ciúmes e, em seguida, comprometimento de memória e desorientação temporoespacial que evoluíram progressivamente, acometendo outras funções cognitivas. Rochon (1994) relatou caso de ex-pugilista cuja queixa principal era alteração de memória e comportamento agressivo, sem nenhum sinal motor. A avaliação neuropsicológica mostrou sinais de leve disfunção de estruturas cerebrais anteriores, como anomia, desinibição e dificuldade de manter estratégia de ação eficaz, alentecimento da mão esquerda, acometimento da flexibilidade mental e leve perseveração. Naccache *et al.* (1999) relataram também caso de ex-pugilista com queixa de memória sem sinais motores, cuja avaliação neuropsicológica demonstrou comprometimento grave de memória e disfunção executiva.

Diagnóstico e diagnóstico diferencial

Devemos descartar outras entidades clínicas que se manifestariam de maneira semelhante à ETC, como hematoma subdural crônico, doença cerebrovascular,

hidrocefalia de pressão normal, conseqüências neuropsiquiátricas do alcoolismo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy. O boxeador deve ser submetido a avaliação neurológica e clínica detalhadas e a exames complementares. Se a síndrome demencial for confirmada/documentada, deve-se submetê-lo à investigação diagnóstica complementar rotineira (Knopman *et al.*, 2001). A avaliação neuropsicológica é importante para documentar o déficit e estabelecer o perfil de comprometimento cognitivo. Deve-se, então, determinar em que extensão os sintomas e sinais são atribuíveis ao boxe. Os critérios propostos por Jordan (1993) para o diagnóstico de lesão cerebral traumática crônica permitem classificação como provável, possível ou improvável (Tabela 2).

A intensidade pode ser avaliada pela Escala de Lesão Traumática Crônica de Jordan (1997) (Tabela 3).

Avaliação neuropsicológica

Estudo neuropsicológico é de fundamental importância para avaliação cognitiva, principalmente de lutadores ativos, tanto profissionais como amadores. Entretanto, há algumas limitações. Como ainda não há nenhuma norma que obrigue à realização rotineira de testes neuropsicológicos, raramente uma avaliação do estado pré-mórbido desses desportistas está disponível, dificultando, portanto, a comparação do funcionamento cognitivo pré e pós-sintomas. Além disso, não há dados normativos para pugilistas, e a comparação de suas pontuações com dados normativos de outros indivíduos não é ideal. Em alguns estudos faltam grupos-controle adequados (Erlanger *et al.*, 1999).

Tabela 1. Encefalopatia traumática do boxe (boxeadores profissionais com 20 ou mais lutas).

Estágio	Motor	Cognitivo	Psiquiátrico
Inicial	Aproximadamente 57% Disartria Tremores Incoordenação leve, especialmente da mão não-dominante	Atenção diminuída para tarefas complexas	Labilidade emocional Euforia/hipomania Irritabilidade Desconfiança excessiva Agressão fácil e logorréia
Intermediário	Aproximadamente 17% Parkinsonismo Piora da disartria, tremores e incoordenação	Velocidade mental diminuída Déficits leves de memória, atenção e habilidades executivas	Personalidade engrandecida, espontaneidade diminuída Paranóia, ciúmes Ataques de violência inadequados
Tardio	Aproximadamente 3% Sinais piramidais Parkinsonismo acentuado Disartria, tremores e ataxia importantes	Lentificação importante de pensamento e da fala Amnésia Déficits atencionais Disfunção executiva	Pueril Insight diminuído Paranóia, psicose Violência, desinibição Possível <i>Klüver-Bucy</i>

Adaptado de: Mendez, M.F. Neuropsychiatric aspects of boxing. *Int J Psychiatry in Medicine* 25(3):249-62, 1995.

Tabela 2. Critérios clínicos de lesão cerebral traumática crônica (LCTC).

Classificação	Definição	Exemplos clínicos
Provável	Qualquer distúrbio neurológico caracterizado por dois ou mais das seguintes condições: demência, disfunção cerebelar, síndrome do trato piramidal ou extrapiramidal; clinicamente distinguível de qualquer processo conhecido de doença e compatível com descrições clínicas de LCTC	Demência e alteração extrapiramidal sugestiva de parkinsonismo com disfunção cerebelar associada, que não é compatível com outras formas de parkinsonismo
Possível	Qualquer processo neurológico compatível com a descrição clínica de LCTC, mas que pode ser causada por outra doença neurológica conhecida	Doença de Alzheimer ou outra demência primária; doença de Parkinson; degeneração cerebelar primária; síndrome de Wernicke-Korsakoff
Improvável	Qualquer processo neurológico incompatível com a descrição clínica de LCTC e que pode ser causado por processo fisiopatológico não relacionado ao trauma	Doença cerebrovascular; esclerose múltipla; neoplasia cerebral; doenças neurológicas hereditárias

Adaptado de: Jordan, B.D. Epidemiology of brain injury in boxing. In: Jordan, B.D. (ed.) *Medical Aspects of Boxing*. Boca Raton, p.p. 147-68, 1993.

Tabela 3. Escala de lesão traumática crônica (LTC).

Sintomas	Pontuação
Motor	
• normal	0
• incoordenação, disartria, parkinsonismo, distúrbio de marcha ou sinais piramidais leves	1
• incoordenação, disartria, parkinsonismo, distúrbio de marcha ou sinais piramidais moderados	2
• incoordenação, disartria, parkinsonismo, distúrbio de marcha ou sinais piramidais graves	3
Cognitivo	
• normal ou MEEM = 28 a 30	0
• MEEM = 20 a 27 ou déficits leves em velocidade mental, memória, atenção, função executiva, linguagem e função visual-espacial	1
• MEEM = 10 a 19 ou déficits moderados em velocidade mental, memória, atenção, função executiva, linguagem e função visual-espacial	2
• MEEM ≤ 9 ou déficits graves em velocidade mental, memória, atenção, função executiva, linguagem e função visual-espacial	3
Comportamental	
• normal	0
• agitação ou agressão, delírios, alucinações, ansiedade, apatia, desinibição, irritabilidade ou labilidade, ou comportamento motor aberrante leves	1
• agitação ou agressão, delírios, alucinações, ansiedade, apatia, desinibição, irritabilidade ou labilidade, ou comportamento motor aberrante moderados	2
• agitação ou agressão, delírios, alucinações, ansiedade, apatia, desinibição, irritabilidade ou labilidade, ou comportamento motor aberrante graves	3

MEEM = minixame do estado mental

Adaptado de: Jordan, B.D. et al. Apolipoprotein E4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA* 278:136-40, 1997.
Esta escala pontua sinais e sintomas neurológicos de zero a nove, no qual zero corresponde a exame neurológico normal, um e dois, quadro clínico leve, três e quatro, moderado e mais que quatro, grave.

Há uma série de estudos sobre avaliação cognitiva em boxeadores. Mendez (1995) fez uma revisão destes estudos e destacou oito deles realizados em pugilistas profissionais (n = 274) que revelaram dificuldades em memória, velocidade de processamento de informações, velocidade motora, tarefas complexas de atenção, provas de praxias/seqüência de movimentos e funções frontais-executivas (Roberts, 1969; Johnson, 1969; Casson *et al.*, 1984; Sironi *et al.*, 1982; Ross *et al.*, 1987; Drew, 1986; Kaste *et al.*, 1982; Levin *et al.*, 1987). Há correlação significativa entre as alterações neuropsicológicas e o número de lutas realizadas e os achados tomográficos (Roberts, 1969; Casson *et al.*, 1984; Drew, 1986). Em 1999, Erlanger *et al.* revisaram estudos de investigação neuropsicológica em *dementia pugilistica* (DPg) e enfatizaram o papel da testagem neuropsicológica nos esportes em relação às decisões de voltar a participar do esporte ou não. Casson *et al.* (1984) examinaram 18 boxeadores (15 lutadores profissionais e três amadores), que foram submetidos a eletroencefalograma (EEG), a tomografia computadorizada de crânio (TCC) e a avaliação neuropsicológica. Dos 15 profissionais, 13 mostraram alteração em pelo menos dois testes. A avaliação neuropsicológica foi identificada como o exame mais sensível para detectar alteração cognitiva. McLatchie *et al.*, em 1987, compararam 20 pugilistas amadores com o mesmo número de pacientes ambulatoriais com fraturas de membros e concluíram que as alterações neuropsicológicas nos boxeadores eram significativamente maiores que nos controles e que as avaliações de memória visual e verbal, atenção e tempo de reação foram as medidas mais sensíveis para detectar alterações neurológicas.

Anatomia patológica

Os primeiros relatos anatomopatológicos dos efeitos tardios do boxe foram feitos por Bradenburg e Hallervorden (1954) (citado por Corsellis *et al.*, 1973) e Grahmann e Ule (1957).

Em estudo clássico (Corsellis *et al.*, 1973), foram analisados detalhadamente os cérebros de 15 ex-boxeadores. Do ponto de vista macroscópico, os achados mais conspícuos foram as alterações do septo pelúcido, com presença de fenestrações e com *cavum* amplo, além de atrofia cerebelar. Do ponto de vista microscópico, foram relatados perda de células de Purkinje no cerebelo, degeneração e perda de células pigmentadas da substância negra, presença de emaranhados neurofibrilares (ENF) espalhados pelo córtex e tronco encefálico, mas principalmente no úncus, na parte corticomédial do núcleo amigdalóide, nos giros paraipocampal e fusiforme, além de córtex temporal lateral, insular e frontal; raridade ou, na maioria dos casos, total ausência de placas senis (PS).

A presença marcante de ENF na DPg estabelece uma ligação desta com a DA, na qual, como se verá,

ENFs são também abundantes. ENFs são depósitos intracelulares em que o principal constituinte é a proteína tau anormalmente fosforilada.

Relação entre *dementia pugilistica* e doença de Alzheimer (DA)

Neste ponto é importante introduzir as eventuais relações entre a DPg e a DA, principalmente porque os ENF fazem parte das alterações neuropatológicas de ambas e também porque o traumatismo cranien-cefálico é um dos fatores de risco para DA.

Relações neuropatológicas

As alterações neuropatológicas mais importantes na DA são a atrofia cortical e a presença de placas senis e ENF. As placas senis contêm como principal constituinte o peptídeo betaamilóide (β AP) e podem conter também neuritos (axônios e dendritos) distróficos, quando são denominadas placas neuríticas, ou não (placas difusas).

Ao reinvestigarem os casos de DPg analisados por Corsellis *et al.* (1973), utilizando métodos imunotoquímicos e anticorpos contra proteína β A, Roberts *et al.* (1990) encontraram depósitos de β AP difusos, invisíveis quando corados pelo vermelho Congo e pela prata, em todos os casos. Este achado foi confirmado por outros autores (Tokuda *et al.*, 1991).

Apesar de várias similaridades entre DA e DPg demonstradas pelos dados anteriores, há também diversas diferenças, além da constatação de que a alteração predominante na DPg é o ENF. A concentração de lesões neurofibrilares do córtex cerebral predomina nas regiões internas dos sulcos na DA, enquanto é mais freqüente nas regiões periféricas dos giros na DP (McKenzie *et al.*, 1996). Com relação à distribuição nas camadas neocorticais, os ENF são encontrados mais freqüentemente nas camadas neocorticais superficiais (II e III) na DPg, enquanto predominam nas camadas mais profundas (V e VI) e na DA. Na formação hipocampal, a distribuição de ENF é semelhante nas duas doenças. Análise quantitativa também demonstrou que a densidade dos ENF no neocórtex foi globalmente maior nos pacientes com DPg que nos casos com DA, exceto no hipocampo, onde a concentração era semelhante (Hof *et al.*, 1992a). A distribuição regional e laminar dos ENF no neocórtex na DA sugere forte correlação entre localização de ENF e a distribuição dos neurônios de projeção corticocorticais, indicando que populações específicas de neurônios podem ser seletivamente vulneráveis ao processo degenerativo (Hof e Morrison, 1990; Hof *et al.*, 1990; Lewis *et al.*, 1987; Pearson *et al.*, 1985; Rogers e Morrison, 1985). Já o padrão laminar de distribuição de ENF na DPg é semelhante ao descrito na esclerose lateral amiotrófica associada ao parkinsonismo e à demência de Guam, à paralisia supranuclear progres-

siva e ao parkinsonismo pós-encefalítico (Hof *et al.*, 1991; Hof *et al.*, 1992b; Hof *et al.*, 1992c), doenças que fazem parte das chamadas taupatias. Estas são enfermidades caracterizadas pela presença de inclusões imunorreativas a proteína tau neuronais ou neuronais e gliais. Dividem-se em primárias, quando praticamente somente esses achados são visíveis, e em secundárias, quando há também agregados celulares de uma segunda proteína (por exemplo, alfa-sinucleína, huntingtina) (Revesz e Holton, 2003). Por um lado, como na DPg típica é possível encontrarem-se depósitos de β AP, poderia ser caracterizada como taupatia secundária. No entanto, a distribuição laminar dos ENF é similar à das taupatias primárias, sugerindo que diferentes populações de neurônios podem ser afetadas no decorrer dessas doenças, quando comparadas à DA.

Relação com TCE na doença de Alzheimer

Depois de alguns relatos de “DA pós-traumática” (Rudelli *et al.*, 1982; Clinton *et al.*, 1991; Corsellis e Brierley, 1959), a associação DA/TCE vem sendo exaustivamente estudada. Atualmente, sabe-se que o TCE é o fator de risco ambiental conhecido mais importante para o desenvolvimento de DA.

Vários estudos caso-controle sugerem que o TCE é fator de risco para desenvolver DA, com razão de chance entre 3,5 (Graves *et al.*, 1990) e 13,75 (Rasmusson DX *et al.*, 1995). No entanto, outros estudos não reproduziram estes achados (Shalat SL *et al.*, 1987; Broe GA *et al.*, 1990). Em 1991, Mortimer *et al.* realizaram metanálise de oito estudos do tipo caso-controle conduzidos até 1991, e suas conclusões são a evidência mais convincente de associação entre TCE e DA. Encontraram risco relativo de 1,82 (com intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,26-2,67) para TCE com perda de consciência. Quando o risco relativo foi ajustado por escolaridade, consumo de álcool e história familiar de demência, continuou significativo, mas válido somente para homens (2,67, IC de 95%: 1,64-4,41). Fleming *et al.* (2003) fizeram revisão sistemática de 15 estudos do tipo caso-controle e encontraram resultados semelhantes aos de Mortimer *et al.* A associação entre TCE e DA também foi analisada por estudos de coorte (Plassman *et al.*, 2000; Mehta *et al.*, 1999; Nemetz *et al.*, 1999; Williams *et al.*, 1991), que encontraram risco de DA aumentado em veteranos da II Guerra Mundial com TCE moderado ou grave (Plassman *et al.*, 2000) ou não encontraram relação entre TCE e DA (Mehta *et al.*, 1999; Nemetz *et al.*, 1999; Williams *et al.*, 1991). Embora haja ainda algumas controvérsias, o TCE é considerado o fator de risco ambiental conhecido mais importante para DA (Mortimer *et al.*, 1991; Fleming *et al.*, 2003).

Relação TCE versus peptídeo β A

Ao reexaminarem um caso descrito por Rudelli *et al.* (1982) de um paciente jovem que sofreu TCE com

perda de consciência, seguido de quadro demencial sugestivo de DA, Clinton *et al.* (1991) constataram a presença de placas de β AP difusas não-congofílicas semelhantes às encontradas nos cérebros de ex-boxeadores e sugeriram que o processo degenerativo teria sido induzido pelo TCE. Roberts *et al.* (1991) estudaram 16 pacientes submetidos ao TCE com sobrevida de 6 a 18 dias, encontrando extensos depósitos de proteína β A em 38% deles. Concluíram que TCE grave pode provocar a deposição de β AP em questão de dias. Em 1994, Roberts *et al.* examinaram os cérebros de 152 pacientes após TCE grave com sobrevida entre 4 horas e 2,5 anos, que foram comparados aos de 44 controles sem alterações clínicas neurológicas ou psiquiátricas. Exame imunohistoquímico confirmou achado de depósitos de β AP em 30% dos casos em uma ou mais áreas corticais, enquanto nos controles não houve depósito de β AP em indivíduos abaixo de 60 anos. Quanto maior a idade, maior a quantidade de β AP. Além disso, a imunoreatividade à proteína precursora do peptídeo β -amilóide (β APP) encontrava-se aumentada no pericário dos neurônios na vizinhança dos depósitos de β AP em todos os casos. Esses resultados sugerem que o aumento da expressão β APP é uma resposta à lesão neuronal (Roberts, 1991). O aumento dessa expressão ou modificações na estrutura da β APP aumentam a chance de geração (produção) de fragmentos de β AP e, portanto, iniciariam a cascata responsável pela patogenia da DA (Hardy e Allsop, 1991; Gentleman *et al.*, 1993).

A APP é sintetizada no corpo celular e submetida à modificação pós-tradução e maturação, quando adquire radicais sulfato, fosfato e grupos de açúcares, ao se deslocar para o aparelho de Golgi. A fração madura da APP, glicosilada, dirige-se ao sistema vacuolar central via vesículas e aparece na superfície celular. A APP é clivada perto da membrana plasmática, com participação da g-secretase, sendo liberada uma forma secretada de APP. Uma proporção de APP também é encaminhada para o compartimento lisossomal/endossomal diretamente do aparelho de Golgi e reinternalizada pela membrana celular para degradação e possível liberação de fragmentos amiloidogênicos contendo β AP. Os peptídeos β A derivam da APP após clivagem seqüencial pelas β e γ secretases, gerando diversas espécies de peptídeos β A com diferentes propensões a se fibrilizarem e se depositarem em PS (Saido, 1998; Mills e Reiner, 1999; Selkoe, 1999; Nunan e Small, 2000; Bayer *et al.*, 2001). As variantes β AP de 42 e 43 aminoácidos (longas) são as mais amiloidogênicas e críticas no início e progressão da amiloidose da DA.

Em animais, vários estudos com modelos de impacto têm encontrado aumento progressivo da expressão da APP nos corpos de neurônios e aumento do RNA mensageiro (RNAm) da APP (Van den Heuvel

et al., 1999; Van den Heuvel *et al.*, 1998; Pierce *et al.*, 1996; Bramlett *et al.*, 1997; Lewen *et al.*, 1996). Aumento dos níveis de isoprostanos, marcadores de estresse oxidativo, também foi observado (Uryu *et al.*, 2003), tendo sido sugerido que TCEs repetidos aceleram o acúmulo de β AP e o estresse oxidativo e que estes atuam sinergicamente na promoção da progressão da DA, hipótese também sustentada por outros estudos (Roberts *et al.*, 1994; Nunomura *et al.*, 2000; Praticò *et al.*, 2001). A *up-regulation* da APP pode representar resposta fisiológica ao estresse, que seria rapidamente compensada por uma subsequente *down-regulation* da expressão da APP. *Up-regulation* sustentada ou repetida, causada por TCEs repetidos, por exemplo, pode desencadear uma cascata que culminaria com a neuropatologia da DA, pela superprodução ou produção sustentada de β APP, seguida do processo amiloidogênico e subsequente aumento da deposição da β AP em placas difusas. Os eventos que controlam essa cascata ainda são incertos, mas sabe-se que o aumento das proteínas de fase aguda parece ser importante (Royston *et al.*, 1992; Griffin *et al.*, 1989, 1994). Em particular, a interleucina 1 (IL1), secretada pela micróglia e que pode tornar-se cronicamente elevada por repetidos TCEs, aumenta a expressão de fatores neurotróficos, entre os quais inclui-se a APP (Marshak *et al.*, 1991).

Em resumo, TCEs repetidos causariam aumento do depósito de β AP e do estresse oxidativo por meio da *up-regulation* da IL1 microglial, com consequente *up-regulation* da APP neuronal.

Relação TCE versus proteína TAU

As alterações causadas pelos TCEs não se limitam à proteína β -amilóide, afetando também a proteína tau. Esta é uma fosfoproteína primariamente neuronal, amplamente encontrada nos axônios do SNC e componente essencial do citoesqueleto microtubular. Liga-se a moléculas de α e β tubulinas, que constituem os microtúbulos, conferindo estabilidade aos seus polímeros. Há seis principais isoformas de tau expressas no cérebro adulto, diferindo entre si pela presença de nenhuma, uma ou duas inserções aminoterminais e três ou quatro domínios de ligação aos microtúbulos. A fosforilação da tau pela ação de diferentes quinases promove mudanças conformacionais, alterando-lhe a função. A capacidade de estabilizar os microtúbulos depende do número e da localização dos resíduos fosforilados da molécula tau. Na DA, a proteína tau encontra-se hiperfosforilada e sua função é comprometida (Mandelkowitz *et al.*, 1995; Mandelkowitz *et al.*, 1995). Como já mencionado, os ENFs são constituídos principalmente pela proteína tau.

Geddes *et al.* (1999) analisaram cinco casos de traumatizados de crânio, sendo em todos encontrado ENF. A maioria dos estudos de patologia celular e subcelular sobre citoesqueleto em TCE constituiu-se de

achados axonais (Jafari *et al.*, 1997; Maxwell *et al.*, 1997; Maxwell e Graham, 1996; Povlishock *et al.*, 1997). Estes estudos mostram que o TCE causa alterações no axolema, resultantes de distúrbio de íons no axoplasma.

Em relação a estudos com modelos animais, foram encontrados aumento de tau e MAP2 (*microtubule-associated protein*) nos corpos de neurônios de ratos submetidos a TCEs múltiplos (Kanayama *et al.*, 1996). Há outros grupos que acreditam serem os ENFs produtos indiretos da alteração da permeabilidade dos vasos (Povlishock e Jenkins, 1995).

A cascata dos acontecimentos moleculares que sucedem um ou vários TCEs ainda não está completamente elucidada. No entanto, os estudos acima em humanos e em modelos animais estão gradualmente desvendando os passos dessa complexa seqüência de eventos moleculares.

Interações genético-ambientais

Além dos fatores ambientais, o papel importante do alelo APO E Σ 4 no desenvolvimento de encefalopatia traumática crônica e DA também vem sendo estudado. Algumas evidências sugerem que a presença de alelo APO E Σ 4 pode acentuar a deposição de β AP em indivíduos que foram submetidos a TCE (Nicoll *et al.*, 1995). Mayeux *et al.* (1995) avaliaram 113 pacientes com diagnóstico de DA provável e 123 idosos saudáveis emparelhados para variáveis demográficas. Verificaram risco dez vezes maior de DA quando o sujeito tinha história de TCE associada à presença de APO E Σ 4, comparado com aumento de apenas duas vezes quando só havia presença da APO E Σ 4, e ausência do aumento de risco em TCE sem a presença de APO E Σ 4. Há dúvidas se os efeitos dos TCEs e APOE Σ 4 seriam sinérgicos (Mayeux *et al.*, 1995) ou aditivo (Katzman *et al.*, 1996).

Jordan *et al.* (1997) analisaram 30 pugilistas ativos e aposentados e concluíram que boxeadores com alelo Σ 4 tinham índices maiores de gravidade na classificação da ETC, e que todos os lutadores com ETC grave tinham pelo menos um alelo Σ 4, o que sugere predisposição genética para os efeitos neurológicos secundários a uma longa carreira de boxeador (Teasdale *et al.*, 1997; Seliger *et al.*, 1997; Friedman G *et al.*, 1999).

Conclusão

Na literatura médica, a denominação *dementia pugilistica* tem sido utilizada com sentido mais amplo, englobando também as alterações extrapiramidais, cerebrales e piramidais. Para Mendez (1995), *dementia pugilistica* é o último estágio da lesão traumática crônica do boxe. Portanto, a denominação encefalopatia traumática crônica do boxeador seria mais adequada.

A hipótese de que a DPg seja uma variante da DA, na qual predominam os múltiplos TCEs como fator de risco epidemiológico e ambiental, que, por sua vez, são responsáveis pelo início e perpetuação da cascata de degeneração neuronal, não pode ser totalmente descartada e amplia as possibilidades de estudos sobre fatores ambientais na patogênica da DA.

A gravidade e irreversibilidade da encefalopatia traumática crônica do boxeador, que possivelmente afeta um dos mais famosos pugilistas das últimas décadas, freqüentemente exposto pelos meios de comunicação, deveriam nortear medidas que impedissem a continuidade da prática do boxe sem cuidados que possam prevenir esta condição desastrosa.

Referências bibliográficas

- BAYER, T.A. et al. - Key factors in Alzheimer's disease: beta-amyloid precursor protein processing, metabolism and intraneuronal transport. *Brain Pathol* 11:1-11, 2001.
- BRADENBURG, W.; HALLERVORDEN, J. - Dementia pugilística mit anatomischem Befund. *Virchows Archiv fur klinische Medizin* 325:680-709, 1954.
- BRAMLETT, H.M. et al. - Temporal and regional patterns of axonal damage following traumatic brain injury: A beta-amyloid precursor protein immunocytochemical study in rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:1132-41, 1997.
- BROE, G.A. et al. - A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 40:1698-707, 1990.
- CARPENTER, M.B. - Anatomia Macroscópica do Encéfalo - In: Carpenter, M.B. (ed.) *Fundamentos de Neuroanatomia*. Buenos Aires: Editora Panamericana, p.p. 52, 1999.
- CASSON, I.R. et al. - Brain damage in modern boxers. *JAMA* 251:2663-7, 1984.
- CLINTON, J.; AMBLER, M.W.; ROBERTS, G.W. - Post-traumatic Alzheimer's disease: preponderance of a single plaque type. *Neuropathol Appl Neurol* 17:69-74, 1991.
- CORSELLIS, J.A.N.; BRIERLEY, J.B. - Observations on the pathology of insidious dementia following head injury. *J Ment Sci* 105:714-20, 1959.
- CORSELLIS, J.A.N.; BRUTON, C.J.; FREEMAN-BROWNE, D. - The aftermath of boxing. *Psychol Med* 3:270-303, 1973.
- CRITCHLEY, M. - Medical aspects of boxing, particularly from neurological standpoint. *Brit Med Journal* 1:357-62, 1957.
- DREW, R.H. et al. - Neuropsychological deficits in active licensed professional boxers. *J Clin Psychol* 42:520-5, 1986.
- ENZENAUER, R.W. et al. - Boxing-related injuries in the U.S. Army, 1980 through 1985. *JAMA* 261:1463-6, 1989.
- ERLANGER, D.M. et al. - Neuropsychology of sports related head injury: *dementia pugilística* to post-concussion syndrome. *Clin Neuropsychol* 13:193-209, 1999.
- FLEMINGER, S. - Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:857-62, 2003.
- FRIEDMAN, G. et al. - Apolipoprotein E4 genotype predicts a poor outcome in survivors of traumatic brain injury. *Neurology* 52:244-8, 1999.
- GEDDES, J.F. et al. Neuronal cytoskeletal changes are an early consequence of repetitive head injury. *Acta Neuropathol* 98:171-8, 1999.
- GENTLEMAN, S.M.; GRAHAM, D.I.; ROBERTS, G.W. - Molecular pathology of head trauma: altered bAPP metabolism and the aetiology of Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 96:237-46, 1993.
- GRAHMANN, H.; ULE, G. - Beitrag zur Kenntnis der chronischen cerebralen Krankheitsbilder bei Boxern. *Psychiatria et Neurologia* 134:261-83, 1957.
- GRAVES, A.B. et al. - The association between head trauma and Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 131:491-501, 1990.
- GRIFFIN, W.S.T. et al. - Microglial interleukin-1a expression in human head injury: correlations with neuronal and neuritic beta-amyloid precursor protein expression. *Neurosci Lett* 176:133-6, 1994.
- GRIFFIN, W.S.T. et al. - Brain Interleukin-1 and S100 immunoreactivity elevated in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:7611-5, 1989.
- HARDY, J.; ALLSOP, D. - Amyloid deposition as the central event in the etiology of Alzheimer's disease. *TIPS* 12:383-8, 1991.
- HOF, P.R.; MORRISON, J.H. - Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease.II. Primary and secondary visual cortex. *J Comp Neurol* 301:55-64, 1990.
- HOF, P.R. et al. - Neurofibrillary tangle distribution in the cerebral cortex of parkinsonism-dementia cases from Guam: differences with Alzheimer's disease. *Brain Res* 564:306-13, 1991.
- HOF, P.R. et al. - Differential distribution of neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of dementia pugilística and Alzheimer's disease cases. *Acta Neuropathol* 85:23-30, 1992a.
- HOF, P.R.; DELACOURTE, A.; BOURAS, C. - Distribution of cortical neurofibrillary tangles in progressive supranuclear palsy: a quantitative analysis of six cases. *Acta Neuropathol* 84:45-51, 1992b.
- HOF, P.R. et al. - Distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex in post-encephalitic parkinsonism. *Neurosci Lett* 139:10-4, 1992c.
- HOF, P.R.; COX, K.; MORRISON, J.H. - Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease. I. Superior frontal and inferior temporal cortex. *J Comp Neurol* 301:44-54, 1990.
- JAFARI, S.S. et al. - Axonal cytoskeletal changes after non-disruptive axonal injury. *J Neurocytol* 26:207-21, 1997.

- JEDLINSKI, J.; GATARSKI, J.; SZYMUSIK, A. - Encephalopathia Pugilistica (Punch Drunkenness). *Acta Med Pol* 12:443-51, 1971.
- JOHNSON, J. - Organic psychosyndromes due to boxing. *Brit J Psychiatry* 115:45-53, 1969.
- JORDAN, B.D. et al. - Apolipoprotein E e4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA* 278:136-40, 1997.
- JORDAN, B.D. - Epidemiology of brain injury in boxing, In: Jordan, B.D. (ed) *Medical Aspects of Boxing*. Boca Raton, p.p. 147-68, 1993.
- KANAYAMA, G. et al. - The effects of repetitive mild brain injury on cytoskeletal protein behavior. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 18(2):105-15, 1996.
- KASTE, M. et al. - Is chronic brain damage in boxing a hazard from the past? *Lancet* 2:1186-8, 1982.
- KATZMAN, R. et al. - Apolipoprotein e4 and head trauma: synergistic or addictive risks? *Neurology* 46:889-92, 1996.
- KNOPMAN, D.S. et al. - Practice Parameter: Diagnosis of Dementia (an evidenced-based review). Reports of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56:1143-53, 2001.
- LEVIN, H.S. et al. - Neurobehavioral functioning and magnetic resonance imaging findings in boxers. *J Neurosurg* 67:657-67, 1987.
- LEWEN, A. et al. - Changes in microtubule-associated protein 2 and amyloid precursor protein immunoreactivity following traumatic brain injury in the rat: Influence of MK-801 treatment. *Brain Research* 719:161-71, 1996.
- LEWIS, D.A. et al. - Laminar e regional distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer's disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. *J Neurosci* 7:1799-808, 1987.
- MANDELKOW, E. et al. - On the structure of microtubules, tau, and paired helical filaments. *Neurobiol Aging* 16(3):347-54, 1995.
- MANDELKOW, E.M. et al. - Tau domains, phosphorylation, and interactions with microtubules. *Neurobiol Aging* 16(3):355-6, 1995.
- MARSHAK, D.R. et al. - Increased S100 β -Neurotrophic activity in Alzheimer's disease temporal lobe. *Neurobiol Aging* 13:1-7, 1991.
- MARTLAND, H.S. - Punch Drunk. *J Am Med Assoc* 91:1103-7, 1928.
- MAWDSLEY, C.; FERGUSON, F. - Neurological disease in boxers. *Lancet* 2:795-801, 1963.
- MAXWELL, W.L.; GRAHAM, D.I. - Loss of axonal microtubules after stretch injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 22:158-9, 1996.
- MAXWELL, W.L.; POVLISHOCK, J.T.; GRAHAM, D.I. - A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review. *J Neurotrauma* 14:419-40, 1997.
- MAYEUX, R. et al. - Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-e4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 45:555-7, 1995.
- MCKENZIE, J.E.; ROBERTS, G.W.; ROYSTON, M.C. - Comparative investigation of neurofibrillary damage in the temporal lobe in Alzheimer's disease, Down's syndrome and dementia pugilistica. *Neurodegeneration* 5:259-64, 1996.
- McLATCHIE, G. et al. - Clinical neurological examination, neuropsychology, electroencephalography and computed tomographic head scanning in active amateur boxers. *Journal of Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:96-9, 1987.
- MEHTA, K.M. et al. - Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease: The Rotterdam Study. *Neurology* 53:1959-62, 1999.
- MENDEZ, M.F. - The neuropsychiatric aspects of boxing. *Int J Psychiatry Med* 25:249-62, 1995.
- MILLS, J.; REINER, P.B. - Regulation of amyloid precursor protein cleavage. *J Neurochem* 72:443-60, 1999.
- MILLSPAUGH, J.A. - Dementia pugilistica. *United States Naval Medicine Bulletin* 35:297-303, 1937.
- MORTIMER, J.A. et al. - Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 20(sup 2):S28-35, 1991.
- MORTIMER, J.A. - Epidemiology of post-traumatic encephalopathy in boxers. *Minn Med* 68:299-300, 1985.
- NACCACHE, L. et al. - "Démence pugilistique" sans signes moteurs. *Press Med* 28:1352-4, 1999.
- NEMETZ, P.N. et al. - Traumatic brain injury and time of onset of Alzheimer's disease: a population based-study. *Am J Epidemiol* 149:32-40, 1999.
- NICOLL, J.A.R.; Roberts, G.W.; Graham, D.I. - Apolipoprotein e4 allele is associated with deposition of beta amyloid protein following head injury. *Nat Med* 1:135-7, 1995.
- NUMAN, J.; SMALL, D.H. - Regulation of APP cleavage by alpha-, beta-, and gamma-secretases. *FEBS Lett* 483:6-10, 2000.
- NUNOMURA, A. et al. - Neuronal oxidative stress precedes amyloid-beta deposition in Down syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 59:1011-7, 2000.
- PAYNE, E.E. - Brains of Boxers. *Neurochirurgia* 11:173-88, 1968.
- PEARSON, R.C.A. et al. - Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:4531-4, 1985.
- PIERCE, J.E. et al. - Immunohistochemical characterization of alterations in the distribution of amyloid precursor proteins and beta-amyloid peptide after experimental brain injury in the rat. *J Neurosci* 16:1083-90, 1996.
- PLASSMAN, B.L. et al. - Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 55:1158-66, 2000.
- POVLISHOCK, J.T.; Jenkins, L.W. - Are the pathobiological changes evoked by traumatic brain injury immediate an irreversible? *Brain Pathol* 5:415-26, 1995.
- POVLISHOCK, J.T. et al. - Impact acceleration injury in the rat: evidence for focal axolemmal change and related neurofilament sidearm alteration. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:347-59, 1997.
- PRATICÓ, D. et al. - Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer's amyloidosis. *J Neurosci* 21:4183-7, 2001.
- QUIRINO CJ, OLIVEIRA AM. Sintomas parkinsonianos, cerebelares, psicóticos e demenciais em ex-pugilista. *Arq Neuropsiquiatr* 59(2-A):283-5, 2001.

- RASMUSSEN, D.X. et al. - Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease. *Brain Injury* 9:213-9, 1995.
- REVESZ, T.; HOLTON, J.L. - Anatomopathological Spectrum of Tauopathies. *Mov Dis* 18(sup 6):S13-S20, 2003.
- ROBERTS, A.H. - *Brain Damage in Boxers*. London: Pitman Medical and Scientific Publishing Company, Ltd., 1969.
- ROBERTS, G.W. - b Amyloid protein deposition in the brain after severe head injury: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:419-25, 1994.
- ROBERTS, G.W.; ALLSOP, D.; BRUTON, C. - The Occult Aftermath of Boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:373-8, 1990.
- ROBERTS, G.W. et al. - bA4 amyloid protein deposition in brain after head trauma. *Lancet* 338:1422-3, 1991.
- ROCHON, M. - Présentation d'un cas: l'encephalopathie des boxeurs. *Can J Psychiatry* 39:211-4, 1994.
- ROGERS, J.; MORRISON, J.H. - Quantitative morphology and regional and laminar distribution of senile plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 5:2801-8, 1985.
- ROSS, R.J. et al. - Boxing Injuries: Neurologic, Radiologic and Neuropsychologic Evaluation. *Clin Sports Med* 6:41-51, 1987.
- ROYSTON, M.C.; ROTHWELL, N.J.; ROBERTS, G.W. - Alzheimer's disease: Aetiology: Pathology to potential treatments. *Trends Pharmacol Sci* 13:131-3, 1992.
- RUDELLI, R. et al. - Posttraumatic Premature Alzheimer's Disease. Neuropathologic findings and Pathogenetic Considerations. *Arch Neurol* 39:570-5, 1982.
- RYAN, A.J. - Intracranial Injuries Resulting from Boxing: a Review (1918-1985). *Clinics of Sports Medicine* 6:31-40, 1987.
- SAIDO, T.C. - Alzheimer's disease as proteolytic disorders: anabolism and catabolism of beta-amyloid. *Neurobiol Aging* 19:S69-S75, 1998.
- SELIGER, G. et al. - The effect of apolipoprotein E on short-term recovery from head-injury. *Neurology* 48:A213, 1997.
- SELKOE, D.J. - Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 399:A23-A31, 1999.
- SHALAT, S.L. et al. - Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology* 37:1630-3, 1987.
- SIRONI, V.A. et al. - CT-Scan and EEG Findings in Professional Pugilists: Early Detection of Cerebral Atrophy in Young Boxers. *J Neurol Sci* 26:165-8, 1982.
- TEASDALE, G.M. et al. - Association of Apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet* 350:1069-71, 1997.
- THOMASSEN, A. et al. - Neurological, electroencephalographic and neuropsychological examination of 53 former amateur boxers. *Acta Neurol Scand* 60:352-62, 1979.
- TOKUDA, T. et al. - Re-examination of ex-boxers' brains using immunohistochemistry with antibodies to amyloid β -protein and tau protein. *Acta Neuropathol* 82:280-5, 1991.
- URYU, K. et al. - Repetitive mild brain trauma accelerates Ab deposition, lipid peroxidation, and cognitive impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer amyloidosis. *J Neurosci* 22(2):446-54, 2002.
- VAN DEN HEUVEL, C. et al. - Upregulation of amyloid precursor protein messenger RNA in response to traumatic brain injury: an ovine head impact model. *Exp Neurol* 159:441-50, 1999.
- VAN DEN HEUVEL, C. et al. - Diffuse neuronal perikaryon amyloid precursor protein immunoreactivity in a focal head impact model. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 71:209-11, 1998.
- WILLIAMS, D.B. et al. - Brain injury and neurologic sequelae: a cohort study of dementia, parkinsonism and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 41:1554-7, 1991.