

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**IMPULSIVIDADE NO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO LEVE:
INVESTIGAÇÃO CLÍNICA, NEUROPSICOLÓGICA E DE
BIOMARCADORES SÉRICOS INFLAMATÓRIOS, NEURONAIS E DE DANO
VASCULAR**

Maíra Glória de Freitas Cardoso

BELO HORIZONTE

2021

Maíra Glória de Freitas Cardoso

**IMPULSIVIDADE NO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO LEVE:
INVESTIGAÇÃO CLÍNICA, NEUROPSICOLÓGICA E DE
BIOMARCADORES SÉRICOS INFLAMATÓRIOS, NEURONAIS E DE DANO
VASCULAR**

Tese de doutorado apresentado ao
programa de pós-graduação em
Neurociências como pré-requisito à
obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Leonardo Cruz de Souza

Coorientadora: Profa. Aline Silva de Miranda

BELO HORIZONTE

2021

043

Cardoso, Maíra Glória de Freitas.

Impulsividade no traumatismo cranioencefálico leve: investigação clínica, neuropsicológica e de biomarcadores séricos inflamatórios, neuronais e de dano vascular [manuscrito] / Maíra Glória de Freitas Cardoso. - 2021.

191 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Leonardo Cruz de Souza. Coorientadora: Profa. Aline Silva de Miranda.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Avaliação neuropsicológica. 3. Lesões Encefálicas Traumáticas. 4. Função executiva. 5. Inflamação. I. Souza, Leonardo Cruz de. II. Miranda, Aline Silva de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

ATA DE DEFESA DE TESE DA ALUNA

MAÍRA GLÓRIA DE FREITAS CARDOSO

Realizou-se, no dia 10 de novembro de 2021, às 08:00 horas, a defesa ocorrerá por videoconferência, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 88ª defesa de tese, intitulada *IMPULSIVIDADE NO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO LEVE: INVESTIGAÇÃO CLÍNICA, NEUROPSICOLÓGICA E DE MARCADORES ASSOCIADOS*, apresentada por MAÍRA GLÓRIA DE FREITAS CARDOSO, número de registro 2017712587, graduada no curso de PSICOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Dr. Leonardo Cruz de Souza - Orientador (UFMG), Prof(a). Aline Silva de Miranda (UFMG), Prof(a). Paulo Pereira Christo (SCBH), Prof(a). Antônio Jaeger (UFMG), Prof(a). Vanessa Amaral Mendonca (UFVJM), Prof(a). Karina Braga Gomes Borges (UFMG), Prof(a). Salvina Maria de Campos (FAMINAS).

A Comissão considerou a tese: Aprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 10 de novembro de 2021.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Prof(a). Dr. Leonardo Cruz de Souza (Doutor)

Prof(a). Aline Silva de Miranda (Doutora)

Prof(a). Paulo Pereira Christo (Doutor)

Prof(a). Antônio Jaeger (Doutor)

Prof(a). Vanessa Amaral Mendonca (Doutor)

Prof(a). Karina Braga Gomes Borges (Doutora)

Prof(a). Salvina Maria de Campos (Doutora)



Documento assinado eletronicamente por **Salvina Maria de Campos Carli, Usuário Externo**, em 10/11/2021, às 12:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Karina Braga Gomes Borges, Professora do Magistério**



Superior, em 10/11/2021, às 12:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa Amaral Mendonça, Usuária Externa**, em 10/11/2021, às 12:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Pereira Christo, Professor do Magistério Superior**, em 10/11/2021, às 12:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aline Silva de Miranda, Servidor(a)**, em 10/11/2021, às 14:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Jaeger, Professor do Magistério Superior**, em 11/11/2021, às 08:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cruz de Souza, Membro**, em 23/11/2021, às 09:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1068004** e o código CRC **ED36A3A9**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu orientador Prof. Leonardo Cruz de Souza por me acolher como sua aluna. Muito obrigada, Léo, por todos os ensinamentos que você tem me passado, pela disponibilidade, por me acompanhar nesse processo de aprendizagem com tanta paciência.

Agradeço imensamente também à minha orientadora Profa. Aline Silva de Miranda por me acolher em seu projeto. Muito obrigada, Aline, pela disponibilidade, paciência e ensinamentos! Agradeço a vocês, meus queridos orientadores, pela enorme oportunidade que estou recebendo; oportunidade de crescer, não só em conhecimento, mas principalmente como ser humano. Muito obrigada por toda confiança. Me sinto muito privilegiada em ter vocês como orientadores!

Agradeço à minha querida amiga Alessandra pelo “empurrão” ao doutorado! Obrigada pela grande amizade, pelo incentivo e por acreditar em meu potencial mesmo que eu não saiba dele. Se não fosse por você, Alê, esse caminho dificilmente teria sido trilhado. Obrigada!

Agradeço à Érica Vieira por todo carinho, incentivo, ensinamentos e puxões de orelha que me ajudaram a aprender para além do doutorado.

Agradeço à Natália Pessoa Rocha por todo o carinho, disponibilidade e ensinamentos.

Agradeço a todos os professores e colegas do LIIM, em especial, à Profa. Ana Cristina e à Profa. Janaína pela companhia e por todo suporte e aprendizagem.

Agradeço aos meus pais, José Magno e Djanira, ao meu irmão, Matheus, e minha irmã de coração, Fernanda, por todo incentivo e carinho. Obrigada por me apoiarem e acreditarem em mim.

Agradeço imensamente ao meu querido marido Moisés por todo carinho, suporte e incentivo. Agradeço por poder compartilhar com você as dificuldades de cada tropeço e as alegrias de cada passo dessa jornada. Obrigada por tornar a caminhada mais leve. Obrigada pela enorme paciência durante todo esse processo.

Agradeço muito ao Dr. Rodrigo Faleiro e à toda equipe do TCE, pela construção deste grande trabalho em conjunto. Agradeço também pelas amizades, em especial ao querido João e às queridas Carlisa e Agnes.

Agradeço à Dra. Karina Braga, à Dra. Vanessa Mendonça, ao Dr. Antônio Jaeger, ao Dr. Paulo Christo e à Dra. Salvina Campos pela disponibilidade em compor a banca e por todas as contribuições a este trabalho e à minha aprendizagem. Muito obrigada!

Agradeço a todos os alunos de iniciação científica da equipe TCE. Agradeço também a todos os pacientes e voluntários que participaram da pesquisa. Obrigada por contribuir para a construção do projeto e obrigada por toda aprendizagem neste percurso.

Por fim, posso ter me esquecido aqui de agradecer a outras pessoas que também contribuíram para que esse trabalho fosse possível, e que também contribuíram para minha formação. Peço desculpas por não os citar nominalmente, mas saibam que vocês foram importantes.

Esse trabalho não foi produzido somente por duas mãos, mas por várias. Muito obrigada a todos!

RESUMO

Alterações cognitivas, comportamentais e neuropsiquiátricas são comumente observadas em pacientes com Traumatismo Cranioencefálico (TCE) moderado e grave. Cada vez mais surgem evidências de que pacientes com TCE leve também apresentam essas alterações. O objetivo deste trabalho foi de investigar alterações cognitivas em pacientes com TCE leve em estágio agudo e investigar alterações cognitivas e comportamentais e marcadores associados em até um mês após o TCE. O resultado encontra-se dividido em três estudos: 1) artigo sobre avaliação cognitiva no TCE leve em até 24 horas após o trauma; 2) revisão sistemática sobre impulsividade no TCE; e 3) artigo sobre a avaliação da impulsividade, aspectos cognitivo-comportamentais e de marcadores no sangue de pacientes com TCE leve em até um mês pós TCE. A metodologia em comum dos estudos 1 e 3 incluiu pacientes com TCE leve atendidos no pronto atendimento da neurologia do Hospital João XXIII em até 24 horas após o trauma. Os pacientes foram avaliados por meio de testes cognitivos e escalas de autorrelato. No estudo 3, marcadores inflamatórios e de dano neuronal e vascular também foram dosados no soro de pacientes e controles de maneira exploratória. No estudo 1, pacientes com TCE leve (n=53) apresentaram pior desempenho em cognição geral, memória episódica, aprendizagem e funcionamento executivo quando comparados a controles (n=28). No estudo 2, observou-se grande heterogeneidade nos estudos incluídos (n=39), com pacientes de diferentes gravidades, diferentes métodos de diagnóstico do TCE, e tempos de avaliação com variação de 1 mês a 63 anos pós TCE. Foi possível encontrar indícios de alterações cognitivas, comportamentais e de autorrelato indicativos de impulsividade aumentada nos pacientes em comparação a controles. No estudo 3, os pacientes com TCE leve (n=21) foram mais impulsivos e ansiosos que controles (n=19) em até trinta dias após o TCE em medidas de autorrelato. Também houve diferença nos marcadores copeptina, GRO, LIGHT/TNFSF14, MMP9 e Lipocalina-2/NGAL, MIF, EGF, enolase/NSE e ECA. Observou-se associação entre escores de impulsividade com os marcadores copeptina, MMP9, Lipocalina-2, LIGHT, APP, NCAM, e com o TCE. Não houve diferença nas medidas cognitivas. Os achados apontam para alterações do funcionamento cognitivo nos pacientes com TCE leve no estágio agudo (Estudo 1), e alterações indicativas de impulsividade nos pacientes com TCE (estudos 2 e 3), além de alterações em marcadores indicando possíveis alterações no funcionamento do sistema nervoso central, relacionadas à neuroinflamação, dano neuronal e vascular no TCE leve e impulsividade associada (estudo 3). A identificação de alterações cognitivo-comportamentais e neuropsiquiátricas e compreensão de fatores fisiopatológicos associados a essas alterações podem contribuir para o desenvolvimento de melhor assistência e acompanhamento ao paciente vítima de TCE leve, além de elucidar aspectos relacionados à fisiopatologia do TCE leve, indicando futuros caminhos para o desenvolvimento de intervenções clínicas.

Palavras-chave: Traumatismo Cranioencefálico Leve, avaliação neuropsicológica, funções executivas, impulsividade, inflamação.

ABSTRACT

Cognitive, behavioral, and neuropsychiatric changes are commonly observed in patients with moderate and severe traumatic brain injury (TBI). Growing evidence supports that patients with mild TBI also have these changes. The aim of this work was to investigate cognitive alterations in patients with mild TBI in the acute stage and to investigate cognitive and behavioral alterations and associated biomarkers up to one month after TBI. The result is divided into three studies: 1) article on cognitive assessment in mild TBI up to 24 hours after trauma; 2) systematic review of impulsivity in TBI; and 3) article on the assessment of impulsivity, cognitive and behavioral changes, and blood markers in mild TBI patients within one month after TBI. The common methodology of studies 1 and 3 included patients with mild TBI treated at the neurology emergency room at Hospital João XXIII up to 24 hours after mild TBI. Patients were assessed using cognitive tests and self-report scales. In study 3, inflammatory, neuronal, and vascular markers were also measured in the serum of patients and controls in an exploratory manner. In study 1, patients with mild TBI (n=53) had worse performance in general cognition, episodic memory, learning and executive functioning compared to controls (n=28). In study 2, there was great heterogeneity in the included studies (n=39), with patients of different severities, different methods of diagnosis of TBI, and time of assessment ranging from 1 month to 63 years after TBI. It was possible to find evidence of cognitive, behavioral and self-report changes indicative of increased impulsivity in patients compared to controls. In study 3, patients with mild TBI (n=21) were more impulsive and anxious than controls (n=19) within 30 days after TBI on self-report measures. Mild TBI patients presented higher blood levels of copeptin, GRO, LIGHT/TNFSF14, MMP9 and Lipocalin-2/NGAL, and lower levels of MIF, EGF, enolase/NSE and ECA compared to controls. There was an association between impulsivity scores with the markers copeptin, MMP9, Lipocalin-2, LIGHT, APP, NCAM, and with TBI. There was no difference in cognitive measures. The findings point out changes in cognitive functioning in patients with mild TBI in the acute stage (Study 1), and to changes indicative of impulsivity in patients with TBI (studies 2 and 3). In addition, findings regarding the blood markers may indicate changes in central nervous system, related to neuroinflammation, neuronal and vascular damage in mild TBI and its association to impulsivity (study 3). The identification of cognitive-behavioral and neuropsychiatric alterations may contribute to the development of better care and follow-up to patients suffering from mild TBI. Additionally, the better comprehension of mild TBI pathophysiology may open new avenues for the development of novel therapy strategies focus in prevent or minimize mild TBI cognitive and behavioral outcomes.

Keywords: Mild Traumatic Brain Injury, Neuropsychological assessment, executive functions, impulsivity, inflammation.

Sumário

1 – Apresentação	10
2 – Introdução e revisão da literatura	12
3 – Justificativa.....	59
4 – Objetivo geral	61
4.1 – Objetivos Específicos	61
5 – Métodos	62
5.1 – Participantes e critérios.....	62
5.1.1 – Participantes e critérios de inclusão e exclusão do estudo 1	62
5.1.2 – Participantes e critérios de inclusão e exclusão do estudo 3	63
5.2 – Aspectos éticos	63
5.3 – Financiamento	64
5.4 – Desenho do estudo.....	64
5.4.1 – Estudo 1	64
5.4.2 – Estudo 3	65
5.5 – Instrumentos	65
5.5.1 – Avaliação de até 24 horas (estudo 1).....	65
5.5.2 – Avaliação de até 30 dias (estudo 3).....	66
5.6 – Coleta e análise dos marcadores no sangue.....	70
5.7 - Análise estatística.....	71
6 – Resultados.....	73
6.1 – Estudo 1: Artigo “Cognitive impairment following acute mild traumatic brain injury”	73
6.2 – Estudo 2: Revisão sistemática sobre TCE e impulsividade.....	82
Identification.....	108
Eligibility.....	108
Included	108
Screening	108
6.3 - Estudo 3: Artigo sobre impulsividade no TCE leve e marcadores associados	130
7 – Discussão.....	174
8 – Conclusões e considerações finais.....	179
9 – Referências	180

1 – Apresentação

O presente trabalho faz parte de um estudo longitudinal, realizado com pacientes com Traumatismo Cranioencefálico (TCE) leve, que tem como objetivo avaliar biomarcadores no sangue, alterações cognitivas, neuropsiquiátricas e de neuroimagem de 24 horas a até um ano pós-trauma.

Este trabalho encontra-se organizado da seguinte forma: 1) Apresentação; 2) Introdução e revisão da literatura; 3) Justificativa; 4) Objetivos; 5) Métodos; 6) Resultados, que serão apresentados em três partes: 6.1) Estudo 1: artigo sobre alterações cognitivas em pacientes com TCE leve em estágio agudo, publicado na revista *Frontiers in Neurology*; 6.2) Estudo 2: artigo de revisão sistemática sobre a impulsividade no traumatismo cranioencefálico; e 6.3) Estudo 3: artigo sobre impulsividade no TCE leve e marcadores séricos associados; 7) Discussão; 8) Conclusão; 9) Referências.

Devido à escassez de investigações cognitivas sobre o TCE leve no Brasil, foi realizado o estudo 1, apresentado no formato de artigo, publicado na revista *Frontiers in Neurology*. O estudo teve como objetivo investigar, de forma transversal, alterações cognitivas em pacientes com TCE leve em até 24 horas após o trauma e identificar fatores que poderiam estar associados a um pior desempenho cognitivo nesses pacientes.

No estudo 2 foi realizada uma revisão sistemática da literatura, registrada na plataforma PROSPERO, sob o número CRD42019125482, com o objetivo de investigar alterações cognitivas, comportamentais e de autorrelato indicativos de impulsividade em pacientes com TCE de diferentes gravidades.

No estudo 3, é apresentado um estudo de caráter transversal, no qual os pacientes com TCE leve foram investigados por meio de avaliação neuropsicológica, escalas de

autorrelato e dosagem de marcadores no sangue no tempo de até um mês após o TCE. O objetivo deste estudo foi investigar alterações cognitivas, comportamentais e de autorrelato indicativas de impulsividade e, de maneira exploratória, identificar possíveis marcadores no sangue associados à impulsividade.

2 – Introdução e revisão da literatura

O TCE é definido como uma lesão encefálica aguda, decorrente de ação de energia mecânica no crânio, derivada de forças físicas externas (Gardner & Zafonte, 2016). É a maior causa de morte e incapacidade por lesão mundialmente, com prejuízos físicos, emocionais e cognitivos que representam impacto negativo para os pacientes e para suas famílias. Em países desenvolvidos, é relatado um aumento significativo em casos de TCE por quedas, especialmente em população idosa, em contraponto ao aumento de casos de TCE em países em desenvolvimento devido a acidentes com veículos motorizados, observado principalmente em população jovem adulta (Lefevre-Dognin et al., 2021; Maas et al., 2017).

O TCE pode ser classificado como decorrente de uma lesão aberta, na qual o parênquima cerebral é diretamente atingido, como, por exemplo, em lesões por projétil de arma de fogo, ou fechada, na qual a lesão decorre do choque da superfície de estruturas cerebrais contra ossos do crânio e/ou estiramento de axônios e vasos cerebrais devido a forças de aceleração/desaceleração e forças rotacionais, não ocorrendo contato de objetos externos com o conteúdo intracraniano (Andrade et al., 2009). As lesões decorrentes do TCE podem ainda ser divididas em primárias ou secundárias (Andrade et al., 2009; Lozano et al., 2015). As lesões primárias são aquelas decorrentes de dano mecânico, como estiramento, ruptura e compressão de estruturas encefálicas, podendo ser focais ou difusas. As lesões focais geralmente acometem regiões específicas do cérebro e são constituídas por hematomas, hemorragias, contusões, isquemia em determinadas regiões e fraturas cranianas. Já as lesões difusas são caracterizadas por sua dispersão por todo o cérebro, sendo compostas principalmente pela lesão axonal difusa, decorrente de estiramento ou ruptura de axônios e vasos, e inchaço cerebral (Lozano et al., 2015). As

lesões primárias provocam alterações metabólicas, bioquímicas e celulares que desencadeiam as lesões secundárias do TCE (Andrade et al., 2009; Lozano et al., 2015). As lesões secundárias podem ocorrer em tempos variáveis desde minutos e até mesmo anos após o TCE e são caracterizadas pela ação de mecanismos de excitotoxicidade, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, ruptura da barreira hematoencefálica e inflamação, que podem exacerbar as lesões primárias (Lozano et al., 2015).

O TCE é uma condição com alta prevalência mundial, com estimativas de incidência anual de 349 casos a cada 100.000 indivíduos (Nguyen et al., 2016). Apesar da sua alta prevalência e das taxas de incidência em constante elevação, principalmente em países em desenvolvimento (Maas et al., 2017), estudos epidemiológicos relacionados à população brasileira permanecem escassos (Magalhães, 2017). A maioria dos casos de TCE são leves, cerca de 80%-95% (Maas et al., 2017). O parâmetro mais utilizado para se classificar a gravidade do TCE é a Escala de Coma de Glasgow – ECG (Teasdale & Jennett, 1974), que avalia parâmetros de abertura ocular, resposta verbal e resposta motora, com pontuação que varia de 3 a 15. Um escore na ECG abaixo de 9 é definido como TCE grave, de 9 a 12, moderado e de 13 a 15, leve (Maas et al., 2017). Os critérios consensuais para diagnóstico de TCE leve (Carroll et al., 2004) são:

- ECG (13 a 15), em cerca de 30 minutos pós-trauma ou em primeiro atendimento em serviço de saúde;
- confusão ou desorientação, ou
- perda de consciência por 30 minutos ou menos, ou
- amnésia pós-traumática por menos de 24 horas, e/ou outras anormalidades neurológicas transitórias como sinais focais, crise epilética e lesão intracraniana sem necessidade cirúrgica.

O custo hospitalar médio por indivíduo vítima de TCE leve em pronto atendimento (até 24h de observação) pode ser estimado em cerca de \$4.716,97 pesos mexicanos, o equivalente a aproximadamente R\$ 950 reais, segundo estudo realizado no México (Barragan-Hervella et al., 2016).

Fisiopatologia do TCE leve

A fisiopatologia do TCE é complexa, envolvendo diversos mecanismos que ocorrem desde a lesão inicial, decorrente de forças mecânicas de aceleração e desaceleração aplicadas sobre o crânio, chamada de lesão primária, e de outros mecanismos como neuroinflamação, estresse oxidativo, ruptura da barreira hematoencefálica, excitotoxicidade, etc., que provocam a lesão secundária do TCE, podendo ocorrer minutos após o trauma e se estender por meses e até anos (Lozano et al., 2015; Pearn et al., 2017; Werhane et al., 2017). Os mecanismos de lesão secundária não estão completamente elucidados e ainda estão sendo investigados, principalmente no caso do TCE leve (Verboon et al., 2021; Werhane et al., 2017). Contudo, a neuroinflamação parece ser um mecanismo chave para compreensão dos danos secundários no TCE leve (van der Horn et al., 2020; Verboon et al., 2021).

No TCE leve, forças mecânicas exercidas sobre o encéfalo repercutem em diversos tipos celulares (ex.: neurônios, células gliais e endoteliais) podendo causar deformação, estiramento e ruptura dos tecidos celulares. Essas alterações mecânicas podem provocar alterações no equilíbrio de íons no neurônio, por meio de alteração da permeabilidade da membrana, com entrada de íons de sódio e cálcio e saída de íons de potássio. Esse desequilíbrio iônico gera uma demanda de reequilíbrio, realizado por meio da bomba de

sódio e potássio e das mitocôndrias, gerando uma demanda aumentada de energia celular (consumo de moléculas de ATP) e possível falha da função mitocondrial, ativando mecanismos de morte celular (Pearn et al., 2017; Werhane et al., 2017).

Além disso, como observado no TCE leve, mesmo que não ocorram microsangramentos ou lesões celulares, situações nas quais moléculas associadas a dano celular seriam liberadas (DAMPs), provocando a ativação microglial, o próprio estímulo mecânico do TCE pode, por si só, ser um estímulo para a ativação microglial (Verboon et al., 2021). Dessa forma, o TCE leve, mesmo sem ocorrência de lesão axonal de forma primária, poderia provocar ativação microglial, o que daria início a uma resposta inflamatória, mediada por citocinas expressas por micróglia e astrócitos (Verboon et al., 2021). Ativação prolongada microglial, produzindo uma inflamação sem resolução, pode resultar em neurodegeneração (Pearn et al., 2017; Verboon et al., 2021). Dessa forma, a inflamação decorrente de eventos traumáticos poderia estar relacionada ao desenvolvimento de quadros demenciais como a encefalopatia traumática crônica e a doença de Alzheimer (Verboon et al., 2021).

Alterações na barreira hematoencefálica podem ocorrer devido a lesões nas células endoteliais e astrócitos causadas pelo próprio estímulo mecânico do TCE. O aumento de metaloproteinase 9 (MMP9) pós TCE ligado à cascata inflamatória, pode digerir as junções ocludentes, causando aumento adicional de permeabilidade na barreira hematoencefálica, contribuindo para uma exacerbação da resposta inflamatória, na qual células imunes periféricas são recrutadas para o sítio da lesão, adentrando no parênquima cerebral (Lozano et al., 2015; Sulhan et al., 2020).

Observa-se então que o TCE leve apresenta diversos fatores de alteração fisiopatológica como lesão celular, inflamação, mas também alteração do funcionamento de diferentes redes neurais e vivência de estresse, que contribuem para as manifestações cognitivas e

emocionais apresentadas por pacientes após o TCE leve (van der Horn et al., 2020). Conforme proposto por Van der Horn e colaboradores (van der Horn et al., 2020), essa complexa interação entre alterações fisiológicas e aspectos psicológicos relacionados ao enfrentamento de estresse poderia explicar a persistência de sintomas após o TCE leve e o porquê do TCE estar associado ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos como ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).

A resposta aguda ao estresse (com ativação do eixo Hipófise-Pituitária-Adrenal - HPA) que ocorre no TCE leve pode variar de pessoa para pessoa, estando possivelmente associada a fatores psicológicos como estratégias de *coping* ou experiências prévias de estresse (van der Horn et al., 2020). Não se pode deixar de lado também possíveis predisposições genéticas que estariam relacionadas à maior ativação do eixo, predispondo o indivíduo à maiores níveis de estresse e ansiedade (Di Iorio et al., 2017). O excesso de ativação do eixo HPA, com liberação de altos níveis de cortisol pode também induzir neuroinflamação com ativação microglial e liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1 beta e TNF alpha (van der Horn et al., 2020). Por sua vez, transtornos neuropsiquiátricos têm sido associados à neuroinflamação (Bauer & Teixeira, 2019; Pape et al., 2019), ressaltando sua importância de ser investigada no TCE leve.

Aspectos cognitivos do TCE leve

A ocorrência de TCE, de forma geral, encontra-se associada a déficits cognitivos, sintomas neuropsiquiátricos e a impacto funcional, sendo que a maior gravidade do trauma geralmente encontra-se associada a maior grau de comprometimento (Gardner & Zafonte, 2016; Griffen, 2014).

No TCE leve, alterações cognitivas também podem ser observadas, inclusive em períodos próximos após o trauma, conforme observado por (McCauley et al., 2014). Pacientes com TCE leve (n=73) foram avaliados dentro de 96 horas pós TCE e seu desempenho em testes cognitivos foi comparado ao de um grupo com lesões ortopédicas (n=65) e a um grupo de pessoas saudáveis (n=40). Em comparação ao grupo com lesão ortopédica, observou-se que pacientes com TCE leve tiveram diferença significativa nas medidas de memória episódica verbal e na velocidade de processamento, com pior desempenho nessas habilidades. Quando comparado a controles, pacientes com TCE leve também apresentaram diferenças estatisticamente significativas, com pior desempenho em memória episódica verbal, velocidade de processamento, memória episódica visuoespacial, fluência e flexibilidade cognitiva.

Em outro estudo mais recente, Lunter et al (Lunter et al., 2019) avaliaram pacientes com TCE leve (n =36) em até 24 horas pós TCE e compararam seu desempenho também com pacientes com trauma (sem evidência de lesões na cabeça; n= 20) e com controles saudáveis (n= 20). Pacientes com TCE leve apresentaram desempenhos significativamente piores em tempo de reação e pior funcionamento executivo (planejamento) quando comparados a pacientes com trauma. Quando comparados a controles saudáveis, pacientes com TCE leve exibiram desempenho significativamente pior em tempo de reação, memória de trabalho e funcionamento executivo (planejamento).

A literatura apresenta alguns dados controversos em relação à duração das alterações cognitivas no TCE leve, que possivelmente contribuíram para falta de atenção/importância que foi dada para esta condição, que se tornou foco nas pesquisas mais recentes (Barr, 2014). Um estudo de meta-análise de alterações neuropsicológicas no TCE leve demonstrou que pacientes com essa condição, apesar de exibirem alterações

cognitivas pós-trauma, não apresentariam persistência dos déficits cognitivos, apresentando resolução completa em até noventa dias (Karr et al., 2014). Este trabalho incluiu uma meta-análise que afirma algo similar: o TCE leve apresentaria um efeito inicial (agudo) pequeno na cognição, com uma resolução rápida e completa (Rohling et al., 2011). Entretanto, uma revisão desta última meta-análise aponta falhas em seu processo de análise de dados, levando a um erro do tipo II (conclusão sobre ausência de alterações, quando na verdade existem alterações) e reitera que é possível haver persistência de alterações cognitivas no TCE leve para mais de três meses¹⁶. Além de identificarem que houve uma inconsistência na definição de TCE leve usada nos estudos que foram analisados por Rohling, et al (Rohling et al., 2011), Bigler et al (Bigler et al., 2013) apontam que o subgrupo de indivíduos que não apresentaram recuperação completa (em termos cognitivos) em até noventa dias pode não ter sido detectado em meio a média geral de desempenho do grupo, principalmente se o grupo for muito heterogêneo, como foi o caso. Além disso, não foram utilizados nos estudos analisados por Rohling et al (Rohling et al., 2011), testes neuropsicológicos computadorizados, que seriam mais sensíveis a alterações mais sutis, e técnicas mais avançadas em neuroimagem, como a *Difusion Tensor Imaging*, que permitem identificar alterações no TCE leve mesmo no período pós-agudo (Bigler et al., 2013).

Os argumentos apresentados por Bigler et al (Bigler et al., 2013) junto a vários outros estudos mais recentes com desenho longitudinal (Barker-Collo et al., 2015; Dikmen et al., 2017; Theadom et al., 2016; Theadom et al., 2018) mostram que uma parcela de pacientes com TCE leve apresentam alterações cognitivas e comportamentais que se estendem por mais de três meses, sendo identificadas um ano, e até quatro anos pós TCE. Às alterações cognitivas, emocionais e somáticas que persistem por mais de três meses pós TCE leve, é dado o nome de síndrome pós-concussiva (Bigler, 2008). A prevalência

da síndrome pós-concussiva varia dependendo de diversos fatores, como o método diagnóstico que é utilizado (CID-10 ou DSM-IV), tempo após a lesão e população que é avaliada, podendo variar de seis a 64% aos três meses pós TCE (Polinder et al., 2018). Os sintomas observados após o TCE como alteração do nível de consciência, cefaleia, tontura, vertigem, fadiga, redução da velocidade de processamento, comprometimento de memória de curto prazo, atenção, alterações de humor e etc., podem advir da ocorrência de estiramento da substância branca de regiões que estariam mais suscetíveis à ação de forças biomecânicas, como a parte superior do tronco encefálico, eixo hipotálamo-pituitária, lobo temporal medial, região fronto-basal, junto à irritação de meninges. A persistência de sintomas pós-concussivos estaria, então, relacionada com o tempo necessário para a recuperação desses danos e retorno da homeostase do sistema nervoso central (Bigler, 2008). Decorrente do fato de que os sintomas da síndrome pós-concussiva não são específicos¹ ao paciente pós TCE (Bigler, 2008; Polinder et al., 2018), alterando a validade dessa síndrome como uma entidade diagnóstica, sugere-se que os sintomas que ocorrem após o TCE devam ser denominados apenas como sintomas pós-concussivos (Polinder et al., 2018).

Um estudo prospectivo de base populacional realizado na Nova Zelândia (Barker-Collo et al., 2015) acompanhou 246 pacientes com TCE leve, em um período mínimo inferior de duas semanas a até doze meses pós TCE, utilizando medidas neuropsicológicas e escalas de sintomas depressivos e ansiosos e sintomas pós-concussão. Este estudo faz parte de um estudo populacional mais amplo denominado *The Brain Injury Incidence and Outcome In the New Zealand Community* (BIONIC study), que incluiu todos os casos de TCE registrados na área de abrangência do estudo ao longo de doze meses. A avaliação

¹ Alguns sintomas como dor de cabeça, irritabilidade, alterações de sono, fadiga, sintomas de ansiedade e depressão podem ocorrer em pacientes com lesões ortopédicas, pacientes psiquiátricos ou até mesmo na população geral (Bigler, 2008; Polinder, 2018).

neuropsicológica foi realizada por meio da bateria *CNS Vital Signs Test (CNS-VST)*, que é uma bateria computadorizada que avalia as habilidades de memória episódica verbal e visual, velocidade psicomotora, velocidade de processamento, funcionamento executivo, atenção complexa e flexibilidade cognitiva, e apresenta dados de normatização baseados em uma amostra de 552 pessoas. Também foram utilizadas no estudo escalas de ansiedade e depressão (*Hospital Depression and Anxiety scale*) e um questionário para avaliação de sintomas pós-concussivos (*The Rivermead post-concussion questionnaire*). À inclusão, foi observado que 21,5% dos pacientes apresentaram desempenho deficitário em habilidades executivas (neste estudo não foram especificadas quais as funções executivas aqui consideradas), 26% em atenção complexa e 27,4% em flexibilidade cognitiva e 11,4% em memória episódica. Em um ano pós TCE, foi observada melhora significativa em comparação à avaliação inicial em todas as medidas cognitivas, com exceção das memórias episódicas verbal e visual. Contudo, doze meses pós TCE, 16% dos pacientes continuaram a apresentar desempenho deficitário em atenção complexa, 15% em memória episódica e 14% em flexibilidade cognitiva. Maior número e intensidade de sintomas pós-concussivos, representado pelo escore total da Rivermead no tempo de doze meses, esteve relacionado a piores medidas velocidade de processamento, funcionamento executivo, velocidade psicomotora, atenção complexa e flexibilidade cognitiva aos doze meses. Escores de ansiedade e depressão estiveram relacionados a pior desempenho nas medidas de velocidade de processamento e flexibilidade cognitiva no desfecho (Barker-Collo et al., 2015).

Theadom et al (Theadom et al., 2016) acompanharam 341 pacientes com TCE leve até um ano pós TCE. Foram utilizados os questionários *Rivermead post concussion questionnaire* para avaliar os sintomas pós-concussivos, e o *Short Form Survey (SF-36)* para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde. Observou-se que quase metade dos

pacientes (47,9%) apresentavam quatro ou mais sintomas pós-concussivos quando avaliados um ano pós-trauma. Os sintomas mais frequentemente relatados foram dores de cabeça, fadiga, esquecimentos, concentração fraca e necessidade de mais tempo para raciocinar. Em relação à qualidade de vida, foi relatado comprometimento em 48,1% dos pacientes, em relação aos aspectos mentais, e em 47,4% dos pacientes, em relação aos aspectos físicos.

Em um acompanhamento ainda mais longo, Theadom et al (Theadom et al., 2018) observaram que pacientes com TCE leve (n=232) apresentaram significativamente mais sintomas cognitivos (avaliados por meio do *Rivermead Post-Concussion Questionnaire*) que controles saudáveis (n=232), quando avaliados quatro anos após o TCE leve. Esses pacientes também relataram significativamente pior participação social que controles, com piores índices de produtividade, relações sociais e atividades de lazer. Esses aspectos foram avaliados por meio da escala *The Participation assessment of recombined tools (part-O)*, que é um instrumento validado para uso na população com TCE, que avalia a participação do indivíduo em diversas atividades do cotidiano. Ao explorar fatores relacionados à persistência de sintomas cognitivos quatro anos pós TCE leve, os autores obtiveram um modelo de regressão que conseguiu prever 41%, composto pelos fatores: ter procurado atendimento médico após o TCE, histórico de TCE prévio, pior qualidade de sono, piores sintomas cognitivos na avaliação inicial em até duas semanas pós TCE, presença de sintomas de ansiedade e de depressão.

Em outro estudo longitudinal, realizado por Dikmen et al (Dikmen et al., 2017), 421 pacientes com TCE leve foram estratificados em diferentes grupos (ECG 15 sem alterações na TC; ECG 15 com alterações na TC; ECG 13-14 com alterações na TC) e comparados com 120 controles que sofreram lesão em outros locais do corpo que não a cabeça. Foram consideradas alterações na TC presença de contusão cerebral, hematomas

subdurais, epidurais e intracerebrais, hemorragias subaracnóidea e intraventricular, edema, inchaço focal, fratura com afundamento de crânio e desvio de linha média. Outras alterações observadas na TC como fratura linear de crânio, fratura basilar de crânio ou pneumoencéfalo foram consideradas como normais. Os grupos foram avaliados um mês e um ano pós TCE por meio de uma extensa bateria de testes neuropsicológicos não computadorizados, escala de sintomas pós-concussivos e escala de status funcional, que avalia a recuperação do paciente – Glasgow Outcome Scale (GOS). No tempo de um mês pós TCE, o grupo com ECG 15 e sem alterações a TC não diferiram dos controles; entretanto, o grupo com ECG 15 e alteração à TC apresentou pior desempenho em memória episódica e aprendizagem e o grupo ECG 13-14 com alterações à TC apresentou pior desempenho em quase todas as medidas cognitivas e apresentou pior medida funcional pela GOS. No seguimento de um ano, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com TCE e controles, com exceção do grupo ECG 13-14 com alterações na TC, que apresentou pior desempenho em memória episódica. Entretanto, apesar de não ter identificado alterações cognitivas nos demais grupos de pacientes com TCE por meio dos testes neuropsicológicos, cerca de 30 a 40% dos pacientes (ex: no grupo ECG 15 sem alteração a TC, 32% relataram sintomas cognitivos) continuaram a relatar sintomas cognitivos e emocionais um ano após o TCE.

Em um estudo transversal realizado em até três meses pós-trauma (média de 62 dias; desvio-padrão 15,1 dias), L'Ecuyer-Giguère et al (L'Ecuyer-Giguere et al., 2020) avaliaram o desempenho em memória episódica visuoespacial, por meio do teste da Figura Complexa de Rey, de pacientes com TCE leve sem alterações na TC (n=90), pacientes com TCE leve com alterações na TC (n=19) e controles saudáveis (n=29). Em relação ao grupo com alterações à TC, foram incluídos pacientes que apresentavam evidências de lesão cerebral na TC, tendo a seguinte distribuição: 36% (n=7)

apresentaram lesões cerebrais no hemisfério direito, como hemorragia cortical; 15 (n=3) apresentaram lesão cerebral esquerda e 47% (n=9) apresentaram lesão cerebral bilateral. Os grupos de TCE não apresentaram diferença entre si nas medidas de memória imediata e memória tardia; entretanto, foi observada diferença significativa quando os grupos de TCE foram comparados ao grupo controle, com o grupo controle apresentando melhor desempenho que ambos os grupos de TCE em relação às duas medidas. Não foi observada diferença significativa entre grupos na tarefa de reconhecimento.

Com o objetivo de se ter uma melhor compreensão sobre as bases neurais das alterações do funcionamento cognitivo do TCE leve, medidas neuropsicológicas têm sido utilizadas junto a métodos de neuroimagem. Em um estudo transversal, realizado por Killgore et al (Killgore et al., 2016) foram avaliados 26 pacientes com TCE leve em diferentes tempos pós TCE leve: duas semanas, um mês, três meses, seis meses e um ano. Os participantes realizaram testes neuropsicológicos e ressonância magnética estrutural (os dados foram analisados por meio de *Voxel-Based Morphometry*), e os dados foram comparados aos de doze controles saudáveis. O maior tempo desde a lesão esteve associado a maior volume de substância cinzenta no córtex prefrontal ventromedial e giro fusiforme direito, sendo que pacientes com mais de cem dias pós TCE apresentaram significativamente maior volume de substância cinzenta nessas regiões quando comparados aos controles. Os dados foram interpretados com a hipótese de um possível espessamento de regiões corticais que pode ter ocorrido de forma compensatória pós-lesão. Os valores dos *clusters* de ambas as regiões estiveram correlacionados a melhor desempenho em tarefa de fluência de desenhos, e os valores da região do giro fusiforme direito correlacionaram-se com menor tempo de reação em uma tarefa de vigilância. Os dados observados indicam que, mesmo no TCE leve, mudanças estruturais no cérebro podem ser detectadas.

Pacientes com TCE leve (n=58) foram avaliados dentro de sete dias pós-trauma, por meio do uso de ressonância magnética e da aplicação da bateria *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, que avalia de forma breve as habilidades visuoespacial /executiva, nomeação, atenção, linguagem, abstração, memória episódica e orientação temporal e espacial (Li et al., 2020). Os pacientes foram comparados a 32 controles saudáveis em relação às medidas cognitivas e análises volumétricas estruturais (por meio de *Voxel-Based Morphometry*) e de conectividade funcional. Pacientes com TCE leve apresentaram desempenho cognitivo geral significativamente inferior ao de controles, com pior habilidade visuoespacial/executiva ($p=0,013$) e atencional ($p=0,038$). Em relação à neuroimagem, pacientes com TCE leve exibiram redução volumétrica de substância cinzenta da ínsula direita, conectividade reduzida entre a região da ínsula direita e giro parahipocampal direito e conectividade aumentada entre a ínsula direita e giro supramarginal direito, quando comparados aos controles. O volume da ínsula direita esteve positivamente correlacionado ao escore total da MoCA ($p=0.045$) e à medida de atenção na MoCA ($p=0.016$)(Li et al., 2020).

Em um estudo longitudinal realizado por Wang et al (Wang et al., 2021), pacientes com TCE leve foram avaliados em catorze dias, três meses e seis a doze meses pós TCE. Os dados cognitivos e de neuroimagem por ressonância magnética (*Diffusion Tensor Imaging* e conectividade funcional) foram comparados aos de 42 controles pareados para sexo, idade e nível sociocultural. Na avaliação inicial, foi observado que pacientes não diferiram de controles no desempenho do Mini-exame do estado mental ($p=0,87$), mas houve diferença significativa no desempenho do Teste de trilhas parte A (velocidade de processamento) e parte B (funcionamento executivo – flexibilidade), ambos $p<0,01$. Este resultado se manteve nas avaliações de três e seis a doze meses, com pacientes apresentando pior velocidade de processamento e funcionamento executivo em relação a

controles. A integridade das fibras do corpo caloso do cérebro de pacientes em relação a controles foi analisada, revelando redução de integridade na região 2 (correspondente a projeções para as áreas pré-motoras e área motora suplementar) na avaliação inicial. Após três meses, foi observada redução da integridade também nas áreas 1 (projeção para o córtex pré-frontal), 4 (projeção para área sensorial primária) e 5 (projeções para o córtex parieto-temporo-occipital). No tempo de seis meses a um ano, houve uma extensão da perda de integridade para todas as cinco áreas do corpo caloso que foram segmentadas (área 3 – projeção para a área motora primária). As medidas cognitivas estiveram associadas à área 2, na avaliação inicial ($p = 0.05$), e à área 4 nos tempos de 3 meses ($p = 0.047$) e 6 a 12 meses ($p = 0.049$). Na análise de conectividade funcional interhemisférica, encontrou-se conectividade reduzida nas regiões pré-frontais, pré-motora/área motora suplementar, córtex motor primário e áreas parieto-temporo-occipital. Além disso, pior desempenho executivo esteve relacionado a conectividade funcional diminuída na região pré-frontal dorsolateral (Wang et al., 2021).

Em suma, há alterações neurofuncionais no TCE leve tanto em fase aguda quanto crônica. Entretanto, apesar de evidenciarem alterações cognitivas, principalmente em relação a velocidade de processamento e funcionamento executivo, e de neuroimagem no TCE leve, os resultados são bastante heterogêneos, apontando para a necessidade de mais estudos que possam identificar fatores que influenciem a diversidade de alterações cognitivas observada no desfecho do TCE leve.

Biomarcadores no TCE leve

Além da investigação de pacientes com TCE leve por meio de medidas cognitivas e comportamentais que refletem mudanças no funcionamento cerebral, medidas de biomarcadores no sangue têm sido investigadas (Kanefsky et al., 2019; Shetty et al., 2019; Sun et al., 2019; Zetterberg & Blennow, 2016). Esses biomarcadores poderiam contribuir para o diagnóstico e prognóstico do TCE leve, refletindo alterações subjacentes às alterações cognitivo-comportamentais observadas (Jeter et al., 2013; Zetterberg & Blennow, 2016). Vários biomarcadores têm sido investigados no TCE leve como citocinas, marcadores de dano neuronal, glial e vascular, que refletem diferentes processos patológicos que ocorrem ao longo do tempo após a lesão encefálica (Zetterberg & Blennow, 2016).

De acordo com Zetterberg (Zetterberg & Blennow, 2016), “biomarcador fluido é definido como uma molécula que é mensurável em um fluido biológico, e que a medida deve se relacionar a um processo fisiológico ou patológico que ocorre em uma célula viva ou organismo”. De forma aguda, os biomarcadores apresentam potencial tanto para auxiliar na identificação de possíveis alterações que requerem uma tomografia computadorizada de crânio (TC), como lesões intracranianas e hemorragias, que podem não ser presumidas por meio de sinais clínicos, quanto na identificação de casos de TCE leve, que geralmente não apresentam alterações à TC (Gan et al., 2019; Zetterberg & Blennow, 2016).

Gan et al (Gan et al., 2019) identificaram diversos estudos com biomarcadores séricos que apresentariam importância clínica discriminativa no TCE leve em 3 diferentes situações: 1- detectar a presença de concussão em estágio agudo, 2- predizer dano intracraniano após TCE leve, 3- predizer o atraso na recuperação dos sintomas pós TCE leve. Para a detecção de concussão/TCE leve foram identificados como excelentes (que apresentaram área sob a curva -AUC – acima de 0.9) quatro painéis de biomarcadores: 1) copeptina, galectina-3, e matrix metaloproteinase-9 (MMP-9); 2) proteína ácida fibrilar

glial (GFAP) e Ubiquitina C-terminal Hidrolase-L1 (UCH-L1); 3) painel de 10 metabólitos; 4) painel de 17 metabólitos. Além desses painéis, foram considerados como bons (AUC= 0.80-0.89) os biomarcadores coceptina, Creatina quinase tipo B (CKBB), galectina 3, MMP-9, ocludina e um painel de 10 metabólitos. Para a detecção de dano intracraniano em pacientes com TCE leve, foram identificados como excelentes biomarcadores a fosfo-tau (P-tau) e razão de P-tau/total tau e dois painéis: 1) metalloproteinase-2 (MMP-2), proteína C reativa (CRP), CKBB; 2) UCH-L1 e GFAP. Como bons marcadores apareceram a razão GFAP/GFAP-BDP e D-Dimer. O marcador S-100B apresentou AUC entre 0.70-0.79, o que o deixou em uma classificação aceitável. Já para identificar o atraso na recuperação de pacientes com TCE leve, foram identificados biomarcadores classificados como bons: grelina, glucose, neurofilamento de cadeia leve (NFL), *Calpain-derived α II-spectrin N-terminal fragment* (SNTF), proteína tau A (Tau-A). Esses biomarcadores teriam a capacidade de detectar risco de déficits cognitivos persistentes pós TCE (Gan et al., 2019).

No estudo realizado por Clarke et al (Clarke et al., 2021), os níveis dos marcadores neuronais GFAP, NFL e proteína tau foram avaliados de forma prospectiva em uma larga amostra de pacientes com TCE leve (n=207), pertencentes ao estudo prospectivo de traumatismo cranioencefálico leve de Trondheim, que foram comparados a controles ortopédicos (n=52) e controles comunitários (n=84). Os tempos de avaliação foram de até 24 horas, 72 horas, duas semanas, três meses e 12 meses pós TCE. Observou-se que os níveis plasmáticos de GFAP e tau estiveram significativamente aumentados nos pacientes com TCE leve em comparação aos controles (n=136 – controles ortopédicos + comunitários) em até 24 horas, com maior diferença em relação aos níveis de GFAP, que também obteve boa capacidade discriminativa de pacientes x controles (AUC 0.92). Os níveis de GFAP permaneceram elevados 72h pós TCE e posteriormente se reduziram,

não havendo diferença em relação a controles duas semanas pós TCE. Em relação à proteína tau, seus níveis estiveram significativamente elevados nos pacientes somente no tempo de 24 horas pós TCE, sem diferenças em relação aos controles nos outros tempos de avaliação. Por sua vez, em relação ao NFL, houve diferença significativa entre pacientes e controles somente no tempo de duas semanas pós TCE, sendo que os níveis de NFL estiveram elevados em pacientes e assim permaneceram no tempo de três meses pós TCE, retornando ao nível dos controles somente no tempo de doze meses (Clarke et al., 2021). De acordo com esses dados, os autores sugerem que GFAP e tau sejam marcadores de lesão primária e o NFL seja um marcador de lesão secundária do TCE leve.

Os 207 pacientes com TCE leve do estudo prospectivo de Trondheim foram investigados quanto a alterações plasmáticas dos níveis de citocinas ao longo de doze meses após o TCE (Chaban et al., 2020). Identificou-se que pacientes com TCE leve apresentaram níveis plasmáticos de interferon gamma, interleucina-8, eotaxina, proteína 1 beta inflamatória de macrófago (MIP-1 beta), proteína 1 quimioatraente de monócito (MCP-1), interleucina-17A, interleucina-9, fator de necrose tumoral (TNF), e fator de crescimento de fibroblasto (FGF) significativamente elevados em relação a controles (n=82) nos tempos de 72 horas, três meses e doze meses pós-trauma. A identificação de níveis elevados desses marcadores inflamatórios pode indicar processo inflamatório relacionado ao TCE leve ocorrendo de forma persistente, até um ano pós trauma (Chaban et al., 2020). Outro estudo prospectivo recente (Vedantam et al., 2021) também procurou identificar alterações nos níveis de diferentes citocinas no plasma de pacientes com TCE leve (n=53) em comparação a controles ortopédicos (n=24) nos tempos de 24 horas e seis meses pós trauma. Os pacientes apresentaram redução significativa dos níveis de IL-1 beta, IL-4, IL-6 e IFN gamma de 24 horas para o tempo de seis meses pós TCE. Houve

diferença significativa nos níveis de IL-2 e IL-6 no tempo de 24 horas e nos níveis de IL-6 aos 6 meses, sendo que os pacientes com TCE leve apresentaram níveis elevados em comparação aos controles ortopédicos. Piores sintomas pós-concussivos (avaliados pelo *Rivermead Post Concussion Questionnaire* – inclui queixas cognitivas, emocionais e somáticas como falta de concentração, irritabilidade e alterações de sono) uma semana pós TCE estiveram associados a níveis agudos de IL-2 aumentado e de IL-6 e IL-17 A reduzidos. Além disso, observou-se associação significativa entre maiores níveis de IL-17 A aos seis meses e pior funcionamento executivo na tarefa de *Stroop* da bateria Delis-Kaplan, indicando pior controle inibitório aos seis meses pós TCE (Vedantam et al., 2021). Dessa forma, podemos presumir que biomarcadores inflamatórios poderiam ser úteis para auxiliar na compreensão de mecanismos fisiopatológicos do TCE leve e de seus impactos cognitivo-comportamentais.

A tabela 1 apresenta alguns dos potenciais biomarcadores no TCE leve segundo (Clarke et al., 2021; Kim et al., 2018; Sapin et al., 2021; van der Horn et al., 2020; Zetterberg & Blennow, 2016).

Tabela 1: Biomarcadores associados ao TCE leve

Tipos de biomarcadores	Biomarcadores
Biomarcadores de lesão neuronal e axonal	Enolase (NSE)
	UCHL-1
	Neurofilamento de cadeia leve (NFL)
	Neurofilamento de cadeia pesada (NFH)
	Proteína Tau
	APP
Biomarcadores gliais	<i>Mielin basic protein</i> (MBP)
	S100B
	GFAP
Biomarcadores de função da barreira hematoencefálica	<i>SNTF (N-terminal alpha II-Spectrin fragment)</i>
	Ocludina
	Razão líquido-soro da albumina
Biomarcadores inflamatórios	IL-6
	IL-8
	IL-10
	MMP-9
	MMP-2
	TNF
	IL-1 beta
Outros	Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)
	Copeptina
	Galectina-3

(Clarke et al., 2021; Kim et al., 2018; van der Horn et al., 2020; Zetterberg & Blennow, 2016)

Alterações psiquiátricas no TCE leve

Pacientes com TCE leve apresentam maior risco para transtornos psiquiátricos como transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Este dado foi demonstrado por Stein et al (Stein et al., 2019) que avaliou prospectivamente pacientes com TCE leve (n=1155) dentro de até 24 horas até o período de doze meses pós

TCE, comparados a 230 controles que sofreram algum outro tipo de trauma que não o TCE (os controles foram acompanhados até seis meses). Os pacientes com TCE deste estudo fazem parte de um estudo prospectivo multicêntrico chamado *Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury* (TRACK-TBI). Os participantes foram avaliados por meio do *PTSD Checklist for DSM-5* (PCL-5), para detecção de sintomas do transtorno de estresse pós-traumático, e do *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), para detecção de sintomas depressivos. Em seis meses pós-trauma, pacientes com TCE leve (n=671) apresentaram uma prevalência de 19% sintomas sugestivos de TEPT em comparação à 9,8% no grupo controle. Em relação a sintomas indicativos de TDM, pacientes com TCE apresentaram prevalência de 9% versus 5,5% no grupo controle. Os fatores significativamente relacionados a maior chance de apresentar TEPT provável aos seis meses nos pacientes com TCE foram anos de escolaridade (OR=0,89), raça negra (OR=5,11), causa da lesão decorrente de violência, assalto (OR=3,43) e histórico psiquiátrico prévio (OR=3,57). O fator relacionado a maior chance de apresentar provável TDM em seis meses foi ter histórico psiquiátrico prévio (OR=3,71). Foi observado que pacientes com TCE leve doze meses pós-trauma apresentaram uma prevalência de provável TEPT de 17,2% e de provável TDM de 6,6% (Stein et al., 2019).

No estudo longitudinal de base populacional (BIONIC study) realizado por Barker-Collo et al. (Barker-Collo et al., 2015), já mencionado acima, pacientes com TCE leve (n=223) foram avaliados em relação à presença de sintomas depressivos e ansiosos por meio da escala *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Houve redução significativa de sintomas depressivos do período da avaliação inicial (até duas semanas pós TCE) a um mês e em relação à avaliação inicial e reavaliação em doze meses ($p < 0,001$). Já em relação aos sintomas de ansiedade, foi identificado um aumento significativo da avaliação inicial

para o período de um mês e da avaliação inicial para seis meses (ambos $p < 0,001$). Entretanto, do período de seis meses a doze meses, foi observada redução significativa dos sintomas ansiosos nos pacientes com TCE leve ($p = 0,006$).

Barker-collo et al (Barker-Collo et al., 2018) investigaram a prevalência de sintomas de ansiedade e depressão neste estudo de base populacional (BIONIC study) por um período ainda mais extenso. Além das avaliações no período inicial (até duas semanas pós TCE), de seis meses e de doze meses, pacientes com TCE foram avaliados também no período de 48 meses pós TCE. Para identificar sintomas significativos de ansiedade e depressão, foi aplicada a escala HADS e utilizou-se o ponto de corte de sete pontos ou mais em cada subescala para indicar a presença de ansiedade e depressão. Observou-se, de forma geral, diminuição do número total de sintomas de depressão ($p < 0,001$) e ansiedade ($p = 0,013$) ao longo do tempo. Na avaliação inicial ($n = 223$) identificou-se prevalência de 2,8% de depressão somente, 29,5% de ansiedade somente e 20,7% de comorbidade entre ansiedade e depressão. Aos seis meses pós TCE ($n = 267$), não foram identificados pacientes com critério para depressão de forma isolada, entretanto, observou-se que 3,7% dos pacientes tinham critério para ansiedade somente e 15,7% apresentaram critério para ansiedade e depressão. No período de doze meses ($n = 315$), 2,2% dos pacientes apresentaram somente depressão, 25,5% apresentaram somente ansiedade e 10,2% apresentaram comorbidade de ansiedade e depressão. Aos 48 meses pós TCE, foi identificada prevalência de 7,7% de depressão somente, 13,6% de ansiedade somente e 11,8% de ansiedade mais depressão.

A presença de depressão em pacientes com TCE leve também pode estar associada com pior desempenho cognitivo, conforme observado por Terry et al (Terry et al., 2019). Pacientes com TCE leve ($n = 76$) foram avaliados de forma transversal por meio da bateria computadorizada de testes *NIH Toolbox Cognition Battery* (NIHTB-CB), que avalia

habilidades de conhecimento verbal e vocabulário (que fazem parte do composto cristalizado), e flexibilidade cognitiva, atenção e inibição, memória de trabalho, memória episódica e velocidade de processamento (que fazem parte do composto fluido). A escala PHQ-9 foi utilizada para avaliar a presença de sintomas depressivos. Esses pacientes foram avaliados com uma média de 11,7 semanas pós TCE (dp 6,3). De acordo com o critério para depressão baseado no DSM-5 (presença de anedonia ou humor deprimido mais quatro ou mais sintomas na escala PHQ-9 sinalizados como “ocorrendo em mais da metade dos dias” ou “quase todos os dias”) 35,5% dos pacientes apresentavam depressão e segundo o critério para presença significativa de depressão com ponto de corte de dez pontos ou mais no questionário, uma proporção ainda maior de pacientes apresentou indício de depressão: 55,3%. Observou-se que maior pontuação na escala PHQ-9 esteve correlacionada a menor pontuação no composto cognitivo fluido - funções executivas, atenção, memória episódica e velocidade de processamento - ($r=-0,22$; $p<0,05$).

Em um estudo transversal realizado por Bomyea et al (Bomyea et al., 2019), participantes (n=625) foram avaliados em relação à presença de histórico de TCE leve de acordo com os critérios propostos pela Academia Americana de Reabilitação em Medicina (ACRM). Consideraram-se indivíduos com provável histórico de TCE leve quando identificada a presença de um ou mais dos sintomas de alteração de consciência, perda de consciência e amnésia pós-traumática. Os participantes também foram avaliados em relação à possível presença de TEPT (por meio de entrevista com o *Mini-International Neuropsychiatric Interview* 6.0 (MINI 6.0), *The PTSD Checklist Civilian version* (PCL-C) ou *Clinician administered PTSD scale*). Foram então divididos três grupos, participantes com provável TCE leve (n=183), participantes com provável TCE e TEPT (n=133) e controles saudáveis (n=309). Os grupos de provável TCE exibiram média tempo de 9,09 anos (dp 10,78) – TCE leve – e 9,08 anos (dp 9,90) – TCE+TEPT – pós lesão. Foram aplicadas

escalas para identificar comprometimento funcional (*Sheehan Disability Scale- SDS*), qualidade de vida relacionada à saúde (*The Short Form Health Survey – SF-12*), sintomas depressivos (PHQ-9) estresse geral (*Brief Symptom Inventory-18 -BSI-18*), e sintomas pós-concussivos (*Rivermead post-concussion Questionnaire*). Pacientes com provável TCE+TEPT apresentaram significativamente mais sintomas de depressão, estresse geral, maior comprometimento funcional e pior qualidade de vida do que pacientes com TCE e controles, e por sua vez, pacientes com provável TCE apresentaram significativamente mais sintomas de depressão, estresse geral, maior comprometimento funcional e pior qualidade de vida em relação a controles. Dentre os grupos de provável TCE e provável TCE+TEPT, um total de 204 pacientes apresentavam dados cognitivos que foram correlacionados às escalas. Pior aspecto físico de qualidade de vida esteve associado a pior aprendizado verbal, pior memória episódica verbal e visuoespacial e velocidade psicomotora. Pior aspecto mental da qualidade de vida esteve associado a pior velocidade psicomotora. Sintomas depressivos, mensurados pela PHQ-9 correlacionara-se de forma negativa com algumas medidas cognitivas, sendo que quanto maior o número de sintomas depressivos, pior o desempenho em flexibilidade cognitiva, velocidade psicomotora e atenção (Bomyea et al., 2019). A presença de comorbidades psiquiátricas com o TCE pode então aumentar o impacto negativo em termos de qualidade de vida e funcionalidade na vida do paciente.

Em um estudo longitudinal, Roy et al (Roy et al., 2020) tentaram identificar a relação entre aspectos da lesão, sintomas depressivos e pós-concussivos. Pacientes com TCE leve (n=407) foram acompanhados e avaliados nos períodos de um e seis meses pós TCE em um estudo de coorte prospectivo no qual foram incluídos apenas pacientes identificados em pronto atendimento, dentro de até 24 horas pós-lesão. Esses pacientes foram divididos em quatro grupos, com base na presença ou não de sintomas de perda de consciência (PC)

ou alteração de consciência (AC) pós TCE, da seguinte forma: PC (n=127), AC (n=64), PC+AC (n=127), sem AC ou PC (n=133). Foram utilizados os questionários *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), para identificação de sintomas depressivos, e *Rivermead Post-Concussion Questionnaire*, para identificação de sintomas pós-concussivos. Pacientes com TCE leve que tiveram AC ou PC apresentaram significativamente maior risco para apresentar sintomas pós-concussivos significativos (escore maior que dezesseis na Rivermead) no período de um mês pós trauma (AC - OR=1,55; PC - OR=1,80). Apenas pacientes que apresentaram AC tiveram significativamente maior chance de apresentar sintomas depressivos significativos (escore maior que cinco no PHQ-9) em um mês pós TCE. Não foram encontrados resultados significativos em relação à PC ou AC para maior risco de sintomas no período de seis meses.

Em outro estudo longitudinal (Ma et al., 2019) que acompanhou pacientes com TCE leve por até dois anos pós-trauma, sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados junto a qualidade de sono dos participantes. De 366 pacientes com TCE leve que foram avaliados inicialmente, apenas setenta (19,12%) completaram o acompanhamento dois anos depois e seus dados foram comparados aos de 73 controles saudáveis. Os pacientes foram avaliados nos tempos inicial, seis semanas, um ano e dois anos pós TCE, já os controles foram avaliados em um único tempo. Para a avaliação de sintomas de ansiedade e depressão foram utilizadas as escalas *Beck's Anxiety Inventory* (BAI) e *Beck's Depression Inventory* (BDI), e para a avaliação da qualidade do sono e da presença e gravidade de sonolência durante o dia, foram aplicados os questionários *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) e *Epworth Sleepiness Scale* (ESS). Em comparação aos controles, pacientes com TCE apresentaram significativamente mais sintomas de ansiedade, depressão e pior qualidade de sono em todos os tempos avaliados. Para cada uma das

medidas, baseado nos pontos de corte das escalas, os pacientes foram subdivididos em dois grupos: um grupo sem a condição clínica e outro grupo com a presença da condição clínica. Pacientes com ansiedade (BAI maior que 7) apresentaram significativamente maior pontuação na BAI em todos os tempos em comparação aos pacientes sem ansiedade. Da mesma forma, observou-se que pacientes com depressão (BDI maior que 9) apresentaram significativamente maior pontuação no BDI que pacientes sem depressão em todos os tempos. Os mesmos resultados foram obtidos em relação à qualidade de sono (PSQI). Embora os pacientes não tenham retornado aos níveis iniciais de ansiedade e depressão, houve melhora significativa desses sintomas ao longo do acompanhamento. O mesmo não foi observado para a qualidade de sono, indicando que pacientes com TCE leve podem apresentar significativamente pior qualidade de sono dois anos pós TCE.

Além de pior qualidade de sono, outro estudo reforça que a presença de sintomas psiquiátricos em pacientes com TCE leve pode estar associada a pior funcionalidade. No estudo longitudinal realizado por Zahniser et al (Zahniser et al., 2019), 717 pacientes com TCE leve pertencentes ao estudo longitudinal multicêntrico chamado *Transforming Research and Clinical Knowledge in Traumatic Brain Injury* (TRACK-TBI) foram avaliados nos tempos de duas semanas e três meses pós TCE. Os sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados por meio do questionário *Brief Symptom Inventory 18-item version* (BSI-18) e o status funcional foi avaliado por meio da escala *Glasgow Outcome Scale-Extended* (GOSE). Três meses pós TCE 15,6% dos pacientes apresentou pontuação indicativa para depressão e 15,3% apresentou pontuação indicativa de ansiedade. Apenas 41,7% dos pacientes relataram ótimo nível de recuperação aos três meses. Maior presença de sintomas depressivos duas semanas pós TCE correlacionou-se a pior funcionalidade em três meses ($r=0,32$; $p<0,001$). Resultado similar foi observado em relação à ansiedade, sendo que maior nível ansiedade esteve correlacionada a pior

funcionalidade no tempo de três meses ($r=0,38$; $p<0,001$). O status funcional não conseguiu prever significativamente sintomas de ansiedade ou de depressão, entretanto, sintomas de ansiedade e de depressão conseguiram prever significativamente o status funcional, indicando que esses sintomas podem preceder o impacto funcional nessa população.

Os sintomas pós-concussivos e psiquiátricos e pior qualidade de vida associados ao TCE leve podem ser observados até cinco e dez anos pós TCE, conforme relatado por Lange et al (Lange et al., 2020). Participaram do estudo 445 membros e veteranos do serviço militar dos Estados Unidos que estavam sendo acompanhados em um estudo prospectivo chamado *The Defense and Veterans Brain Injury Center (DVBIC) 15-Year Longitudinal TBI study*. Os participantes foram divididos em duas coortes: cinco ($n=245$) e dez anos pós TCE($n=281$) e subdivididos em controles sem lesão, controles com lesão, TCE leve não-complicado (sem alterações intracranianas à TC) e TCE (pacientes com TCE leve com alterações intracranianas à TCE, TCE moderado, TCE grave e TCE penetrante). Foram avaliados os aspectos de qualidade de vida, por meio do instrumento *The Traumatic Brain Injury Quality of Life (TBI-QOL)*, sintomas de TEPT, por meio da *PTSD Checklist-Civilian version (PCL)*, e sintomas pós-concussivos, por meio da escala *The Neurobehavioral Symptom Inventory (NSI)*. Pacientes com TCE leve aos cinco anos pós TCE ($n=79$) apresentaram significativamente piores escores nas subescalas de qualidade de vida de raiva, descontrole emocional/comportamental, preocupações cognitivas gerais, luto/perdas, maior número de sintomas pós-concussivos e sintomas de TEPT comparados aos controles sem lesão ($n=81$). Na coorte de dez anos, pacientes com TCE leve ($n=117$) apresentaram significativamente pior qualidade de vida, com piores escores nas subescalas de raiva, descontrole emocional/comportamental, luto/perdas, fadiga, dores de cabeça, interferência de dor, preocupação cognitiva-executiva, preocupação cognitiva-

geral, auto-avaliação e ansiedade quando comparados a controles sem lesão (n=81). Também foram observados significativamente mais sintomas pós-concussivos e sintomas de TEPT em pacientes com TCE leve comparados a controles, dez anos pós-lesão.

De forma geral, observa-se que o TCE leve está associado a maior risco de transtornos psiquiátricos, pior qualidade de vida, pior qualidade de sono, pior funcionalidade e funcionamento cognitivo sendo que alguns desses impactos podem ser observados por vários anos após o TCE.

Impulsividade

O comportamento impulsivo é um dos possíveis déficits cognitivo-comportamentais consequentes ao TCE (McAllister, 2008). De forma geral, a impulsividade é definida como um padrão em responder de forma rápida, sem planejamento, a estímulos internos ou externos, sem considerar possíveis consequências negativas para si mesmo ou para outros indivíduos (Moeller et al., 2001).

Existem diversos modelos que estudam a impulsividade, que se concentram principalmente em teorias da psicologia da personalidade e da neuropsicologia cognitiva (Nigg, 2000). Os modelos advindos da psicologia da personalidade compreendem a impulsividade como um aspecto da personalidade²(Carvalho, 2017) do indivíduo (Bari & Robbins, 2013; Nigg, 2000), podendo ser mensurado por meio de questionários de autorrelato, como a escala UPPS (Whiteside, 2001) e a escala de impulsividade de Barratt - BIS-11 (Patton et al., 1995). Ambas as escalas representam

² por personalidade entende-se um padrão de comportamento individual, relativamente estável, decorrente de uma combinação de diferentes traços psicológicos (Carvalho, 2017).

modelos que consideram a impulsividade como multifatorial e não como um construto unitário.

De acordo com DeYoung (DeYoung, 2011), para que ocorra uma ação impulsiva, são necessários dois elementos: 1- um senso de urgência em executar o comportamento; 2- uma falha em inibir esse impulso de realizar o comportamento. Sem o senso de urgência, não haveria o que inibir, e sem a inibição, não haveria o ato impulsivo em si. Diferenças em ambos os elementos apontam para as diferenças individuais observadas em relação à impulsividade na população e podem refletir a existência de suas múltiplas concepções (DeYoung, 2011).

No modelo proposto por Whiteside & Lynam (Whiteside, 2001), a impulsividade é composta por quatro fatores: urgência, (falta de) premeditação, (falta de) perseverança e busca de sensações, que são mensuradas pela escala UPPS. O fator “urgência” se refere à tendência a cometer ações precipitadas como resultado de afeto negativo intenso. O fator “busca de sensações” refere-se à tendência em buscar excitação e aventuras. O fator “(falta de) premeditação” reflete a tendência em postergar ações favorecendo o planejamento e pensamento cauteloso. Por último, o fator “(falta de) perseverança” refere-se à habilidade em se manter em uma tarefa até sua conclusão e capacidade de evitar o tédio. Esses fatores se relacionam bem com a teoria da personalidade dos cinco grandes fatores (as diferenças individuais encontradas na população geral poderiam ser reduzidas a cinco grandes fatores da personalidade: extroversão, neuroticismo, abertura para experiência, conscienciosidade e amabilidade), podendo se observar a associação da impulsividade às dimensões de neuroticismo, extroversão e conscienciosidade (DeYoung, 2011). A dimensão do neuroticismo parece refletir a sensibilidade à punição (comportamento de reação a ameaças) e a dimensão extroversão refletiria o aspecto da sensibilidade à recompensa (comportamento de aproximação) frente a estímulos. Já o

domínio da conscienciosidade refletiria a capacidade de controle do comportamento, exercida por meio de processamento do tipo *top-down*, com seguimento de regras e controle dos impulsos que foram gerados a partir da reação à estímulos (DeYoung, 2011). Já de acordo com o modelo proposto por Patton, Stanford & Barratt (Patton et al., 1995), a impulsividade é composta por 3 fatores: 1) impulsividade atencional: inabilidade em focar a atenção ou concentrar; 2) impulsividade motora: agir sem pensar; e 3) impulsividade por não-planejamento: falta de consideração sobre o futuro, falta de planejamento. A BIS-11 é o instrumento de autorrelato mais utilizado na literatura (Dalley & Robbins, 2017; Stanford, 2009), inclusive em população com TCE, e parece conseguir capturar tanto aspectos da personalidade quanto do funcionamento cognitivo impulsivo (Dalley & Robbins, 2017).

Na neuropsicologia cognitiva, a impulsividade é vista como decorrente de falha nos processos cognitivos superiores, ou seja, uma falha no funcionamento executivo, principalmente em relação ao funcionamento do controle inibitório (Bari & Robbins, 2013; Nigg, 2000). Segundo o modelo proposto por Diamond (Diamond, 2013), o controle inibitório seria um dos três fatores nucleares que compõem as funções executivas, junto à flexibilidade cognitiva e à memória de trabalho. Por controle inibitório entende-se a habilidade de controlar a atenção, o comportamento, pensamentos e emoções de forma a executar algo que seja mais apropriado a determinado contexto ou ocasião, superando respostas prepotentes ou automáticas. A flexibilidade cognitiva refere-se à habilidade de mudar de perspectiva espacialmente ou de forma interpessoal, mudar a forma como pensamos sobre algo, ter flexibilidade para se ajustar a demandas ou prioridades. Por sua vez, memória de trabalho é o nome que recebe a habilidade de manter informações na mente e trabalhar mentalmente com elas, sendo dividida de acordo com o tipo de material a ser processado: verbal ou visual. O controle inibitório, a flexibilidade

cognitiva e a memória de trabalho seriam funções parcialmente independentes entre si e sua interação daria base para o funcionamento de outros aspectos executivos, como raciocínio e planejamento. O déficit no funcionamento executivo encontra-se associado a aspectos negativos como pior saúde física e mental, pior qualidade de vida e problemas sociais como crimes e violência (Diamond, 2013). Dessa forma, outro meio comum de avaliação da impulsividade é através uso de paradigmas neuropsicológicos, que avaliam a desinibição de respostas (Moeller et al., 2001). Dentro do aspecto cognitivo, a capacidade de inibição de respostas, aqui denominado controle inibitório, pode ser subdividida em comportamental – mensurada por paradigmas de inibição de respostas motoras – e cognitiva – mensurada por meio de paradigmas de controle de interferência, no qual é necessária a inibição de processos mentais e atencionais (Bari & Robbins, 2013; Diamond, 2013).

As tarefas mais comumente utilizadas para avaliar o controle inibitório são tarefas que avaliam o paradigma de *Stroop*, tarefas do tipo *Go/No-go* e *Stop-signal* e tarefas de postergação de recompensas (Diamond, 2013). Em tarefas que possuem o paradigma de *Stroop*, na etapa incongruente, é solicitado ao indivíduo que nomeie a cor na qual a palavra está escrita ao invés de realizar a leitura da mesma. É necessário que o indivíduo realize a inibição da resposta automática de ler a palavra e realize um processo mais controlado, que seria nomear a cor. Neste processo, observa-se uma lentificação no tempo de resposta e maior chance de erros, o que caracteriza o efeito *Stroop*. Nas tarefas do tipo *go/no-go*, o indivíduo deve pressionar uma tecla do computador, sempre que aparecer algum estímulo, entretanto essa resposta não deve ser executada quando determinado estímulo (que aparece em menor frequência em relação aos demais) aparecer. De forma similar, existem as tarefas do tipo *Stop-signal task*, onde o indivíduo deve pressionar determinada tecla do computador sempre que aparecer um estímulo na tela, mas deve

inibir a resposta caso o estímulo seja precedido por um sinal sonoro (Diamond, 2013). Já as tarefas de postergação de recompensa envolvem tarefas de escolha entre ganhos imediatos (menores) em relação a ganhos no futuro (maiores), que avaliam a tomada de decisão impulsiva, representada pela preferência em relação a ganhos imediatos (Bari & Robbins, 2013).

Com a existência de diversos instrumentos para investigação da impulsividade, alguns estudos promoveram uma tentativa de organizar essas medidas e identificar aspectos específicos da impulsividade que estariam sendo mensurados. De acordo com uma análise de componente principal realizada por Reynolds et al (Reynolds, 2006) envolvendo diferentes medidas comportamentais (testes), observou-se que as medidas carregaram em dois fatores distintos: 1 - desinibição impulsiva (tarefas que envolvem a inibição de respostas como o *Stop signal task* e *Go/ no go*); e 2 - tomada de decisão impulsiva (tarefas que envolvem a postergação de recompensas como *Delay-discounting task* e *Balloon analogue risk task*). As medidas de autorrelato e medidas experimentais de impulsividade geralmente não apresentam alta correlação entre si (Dalley et al., 2011; Jauregi et al., 2018) ou sequer apresentam correlação (Reynolds, 2006) o que parece refletir o aspecto multifatorial da impulsividade.

Medidas de autorrelato parecem refletir padrões impulsivos mais gerais, de longo prazo do comportamento, enquanto medidas comportamentais de laboratório (testes cognitivos) refletem aspectos momentâneos e não incorporam aspectos sociais ou de longo prazo do comportamento impulsivo (Cyders, 2012; Moeller et al., 2001). Contudo, conforme observado por Jauregi (Jauregi et al., 2018), em um estudo realizado com 167 jovens universitários (entre 18 e 26 anos), a impulsividade por resposta rápida (*rapid-response impulsivity* – relacionada a medidas de inibição de resposta) relacionou-se a medidas de impulsividade de escolha (*impulsive choice* – relacionada a medidas de tomada de

decisão, desconto temporal e postergação de recompensa) e vice-versa. Apesar de não ter observado correlação entre medida de autorrelato da impulsividade por resposta rápida (BIS motora) com medidas experimentais (*Go/No Go* e *Stop-signal Task*), a tarefa de desconto temporal (impulsividade de escolha) correlacionou-se com a BIS total e sua subescala de impulsividade por não planejamento (Jauregi et al., 2018). Além disso, foram realizadas análises dividindo os grupos nas situações A e B. Na situação A, o grupo dividido em alta x baixa impulsividade motora medida pela subescala de impulsividade motora da BIS-11: observaram-se diferenças entre os grupos em relação às diferentes medidas de impulsividade por autorrelato *Behavioural inhibition/Activation Scale* (BAS) escore total, *fun seeking* da escala BAS, psicoticismo do questionário *Eysenck Personality Questionnaire* (EPQ), fator de urgência da UPPS, fator premeditação da UPPS e fator perseverança da UPPS. Na situação B, os grupos foram divididos em alta x baixa impulsividade de postergação de recompensa (medida pela escala BAS) e foram observadas diferenças nas medidas de autorrelato: BIS-11 escore total, fator de não planejamento da BIS-11, fator motor da BIS-11, fator de perseverança da UPPS, fator busca de sensações da UPPS. Em ambas as comparações de grupos (A e B) com as diferentes dimensões de impulsividade, a única medida comportamental (teste) que diferenciou os grupos foi a tarefa de desconto temporal. Dessa forma, observa-se certa evidência de relação entre os domínios de impulsividade por resposta rápida e impulsividade de escolha, apesar de serem diferentes dimensões (Jauregi et al., 2018). De forma parecida, em um amplo estudo conduzido por MacKillop et al (MacKillop et al., 2016), 1252 adultos jovens foram avaliados por meio de diversas medidas de impulsividade e a estrutura latente à essas diferentes medidas foi analisada. Observou-se uma organização da impulsividade em três diferentes dimensões: 1) *Impulsive action* - Ação impulsiva (contemplando medidas de inibição de respostas); 2) *Impulsive choice* -

Escolha impulsiva (medidas de tomada de decisão e desconto temporal); e 3) *Impulsive personality trait* - traço impulsivo de personalidade (medidas de autorrelato – BIS-11 e UPPS).

Outra forma similar de se agrupar os diferentes aspectos da impulsividade medidos por tarefas neuropsicológicas proposta em Dalley et al (Dalley & Robbins, 2017), seria a divisão entre “*waiting impulsivity*”- avaliada por tarefas de desconto temporal e testes que envolvem resposta prematura - e “*stopping impulsivity*”- avaliada por tarefas que demandam do indivíduo conseguir interromper uma ação que já foi iniciada. Esta divisão guardaria similaridades em relação a paradigmas e às circuitarias neurais observadas em estudos com roedores e com humanos (Dalley & Robbins, 2017), permitindo uma compreensão da impulsividade de forma translacional.

Bases neurais da impulsividade e marcadores

A impulsividade é amplamente considerada com um conceito multifatorial, envolvendo aspectos relacionados à personalidade, a aspectos cognitivos e comportamentais que nem sempre apresentam associação entre si, o que aponta que esses diferentes aspectos da impulsividade envolvem também diferentes redes neurais (Dalley et al., 2011; Dalley & Robbins, 2017; Grant & Kim, 2014).

De acordo com a divisão relatada em Dalley & Robbins (Dalley & Robbins, 2017), as bases neurais subcorticais da impulsividade, observadas de forma translacional seriam: 1) em relação à “*waiting impulsivity*” - dependente de circuitaria que envolve o estriado ventral, que recebe projeção dopaminérgica da área tegmentar ventral; 2) em relação à “*stopping impulsivity*”- dependente de circuito envolvendo o estriado dorsal, que recebe

principalmente projeções dopaminérgicas da substância negra do mesencéfalo. Em humanos, o circuito relacionado a “*waiting impulsivity*” (representada pelo aumento de resposta prematura) foi de redução da conectividade funcional do estriado ventral direito com cíngulo em sua porção subgenua e núcleo subtalâmico bilateralmente. Em relação à “*stopping impulsivity*”, que pode ser observada na execução dos paradigmas *Stop-signal task* e também *Go/No Go*, os circuitos relacionados foram do cíngulo anterior, córtex pré-frontal inferior direito (porção lateral), áreas pré-motora e motora suplementar, estriado e núcleo subtalâmico (Dalley et al., 2011; Dalley & Robbins, 2017). Além da influência das projeções dopaminérgicas já mencionadas, projeções serotoninérgicas dos núcleos da rafe e noradrenérgica do *locus ceruleus* também aparecem modular esses diferentes circuitos da impulsividade (Dalley et al., 2011; Dalley & Robbins, 2017; Dalley & Roiser, 2012).

De forma mais específica, a região do estriado ventral e córtex medial frontal aparecem relacionadas à valoração subjetiva de recompensas (Grant & Kim, 2014). O giro frontal inferior direito e suas conexões com regiões como o núcleo subtalâmico e área motora suplementar são importantes para inibição de respostas, encontrando-se relacionado ao controle *top down* das respostas, ou seja, controle voluntário (Aron et al., 2014; Grant & Kim, 2014). Grant (Grant & Kim, 2014) especifica dois diferentes circuitos relacionados aos dois diferentes grupos de impulsividade mensurada por tarefas: 1) Circuito relacionado ao déficit na inibição motora: CPF ventrolateral>cíngulo anterior> área motora pré-suplementar> caudado e putâmen; 2) Circuito envolvido no desconto de recompensas: CPF ventromedial> cíngulo subgenua>núcleo accumbens/estriado ventral. Essa divisão guarda certa relação com a divisão apresentada por (Dalley & Robbins, 2017), em que a “*waiting impulsivity*” estaria relacionada à postergação de recompensas

e desconto temporal, envolvendo aspectos valorativos e a “*stopping impulsivity*” que se refere à inibição da resposta motora.

A impulsividade é uma característica que pode ser encontrada na população geral, embora esteja relacionada a transtornos psiquiátricos. Em um estudo sobre a prevalência da impulsividade na população geral dos Estados Unidos, Chamorro et al (Chamorro et al., 2012) encontraram, dentre 34.653 adultos com dezoito anos ou mais, uma prevalência de impulsividade de 17%, sendo mais comum em jovens do sexo masculino. Foram definidos como impulsivos indivíduos que responderam afirmativamente à pergunta: “Na maioria das vezes ao longo da sua vida, independentemente da situação ou com quem você estava, você frequentemente fez coisas de forma impulsiva?”. Ser impulsivo esteve associado a maior chance de ter pelo menos um diagnóstico psiquiátrico ao longo da vida (odds-ratio (OR)= 2,78), sendo que os transtornos com as maiores chances foram o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (OR=3,21), dependência de substâncias (OR=3,19) e transtorno afetivo bipolar (OR=4,46). Indivíduos impulsivos tiveram maior chance de se envolver em comportamentos de risco, como dirigir de forma irresponsável, começar brigas, cometer furtos em lojas, tentar se machucar ou auto exterminar (OR=1,57 a 3,53)(Chamorro et al., 2012).

A impulsividade encontra-se associada a diversos transtornos psiquiátricos, fazendo parte, inclusive, dos sintomas diagnósticos de alguns transtornos como Transtorno de Déficit de Atenção e hiperatividade, Transtorno afetivo bipolar, Transtorno de personalidade borderline e Transtorno de controle de impulsos (Hollander & Rosen, 2000; Moeller et al., 2001). Encontra-se relacionada ao Transtorno de estresse pós-traumático, conforme observado por Roley et al (Roley et al., 2017), no qual a impulsividade mensurada pela escala UPPS associou-se de forma significativa a todos os grupos de sintomas desse transtorno (sintomas de intrusão, sintomas de evitação,

sintomas de alteração negativa do humor e da cognição e sintomas de alteração na ativação e reatividade), sendo a dimensão de urgência da UPPS (agir de forma impulsiva no contexto de emoções negativas) a que melhor prediz os sintomas (Roley et al., 2017). Transtornos psiquiátricos, por sua vez, têm sido associados a alterações no sistema imune, que parece refletir no funcionamento do sistema nervoso central (Pape et al., 2019; Reus et al., 2015). A inflamação estaria relacionada à ativação microglial e produção de citocinas como IL-1 beta, IL-6 e TNF alfa, que podem alterar o funcionamento de redes neuronais por meio de redução da síntese das monoaminas, aumento da transmissão glutamatérgica e produção de espécies reativas a oxigênio, o que parece contribuir para o desenvolvimento de alterações psiquiátricas (Pape et al., 2019; Reus et al., 2015). Dessa forma, estudos têm investigado essas alterações inflamatórias e sua relação com características centrais de diversas condições psiquiátricas, como a impulsividade (Chang et al., 2019; Coccaro et al., 2014; Coryell et al., 2018; Gassen et al., 2019; Isung et al., 2014; Kim et al., 2020).

No estudo realizado por Corywell et al (Coryell et al., 2018) pacientes com depressão ou transtorno bipolar com histórico (n=79) ou sem histórico de tentativa de suicídio (n=123) foram avaliados para identificar a relação entre agressividade, impulsividade e níveis de citocinas pró-inflamatórias no plasma (IL-6, TNF, IL-1 beta, IL-1 ra, proteína C reativa). Foi observada diferença significativa entre os grupos em relação aos níveis de IL-1 beta, impulsividade medida pela escala BIS-11 total e suas 3 subescalas (atencional, não-planejamento e motora) e níveis de agressividade medidos pela escala *Overt Aggression Scale-Modified* - OAS-M (mensura a frequência de comportamento agressivos). Os níveis de IL-1 beta, contudo, foram menores nos pacientes com histórico de tentativas de suicídio e não houve associação com a impulsividade. Contudo, tanto os níveis de IL-1

beta quanto aos escores de impulsividade e agressividade foram preditores significativos das tentativas de suicídio.

Níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF alpha e IL-6) foram investigadas no plasma de pacientes com transtornos do humor (transtorno bipolar I e II e transtorno depressivo maior) junto a medidas comportamentais de impulsividade (*Go/No Go task* e *Immediate and delayed memory task*), de auto-relato de impulsividade (BIS-11) e parâmetros de EEG da região frontal do cérebro (Kim et al., 2020). Os pacientes foram divididos em dois grupos: n=23 com autolesão e n=22 sem autolesão. Não houve diferença entre os grupos em relação à BIS-11 e suas subescalas, mas houve diferença no tempo de reação da tarefa GNG (grupo com autolesão com menor tempo de reação) e nos níveis de TNF alpha (grupo com autolesão com níveis mais altos). Os níveis de TNF alpha estiveram significativamente associados com o poder relativo da onda frontal teta do EEG em análise de regressão; o tempo de reação no GNG associou-se significativamente com o poder alfa e teta frontal do EEG em análise de regressão. Dessa forma, observou-se que pacientes com autolesão apresentam maiores níveis de impulsividade e TNF alpha. Os níveis de TNF estiveram associados com o padrão frontal teta, assim como a medida de tempo de reação na tarefa GNG, indicando que a região frontal se encontra relacionada à impulsividade e à inflamação nesses pacientes (Kim et al., 2020).

Níveis plasmáticos de IL-6 estiveram associados a maiores níveis de impulsividade e busca de sensações em pacientes que tentaram suicídio (Isung et al., 2014). O fator de extroversão (que inclui subescalas de impulsividade e evitação de monotonia) da escala *The Karolinska Scale of Personality* correlacionou positivamente com os níveis plasmáticos de IL-6, mas não houve correlação de nenhum dos fatores de personalidade e nem dos níveis plasmáticos de IL-6 com os níveis de IL-6 no líquido. Ao analisar separadamente as subescalas do fator de extroversão, encontrou-se que os níveis IL-6 no

plasma correlacionaram de forma positiva com a subescala de impulsividade e com a subescala de evitação de monotonia ($p < 0.01$ para ambos). Apenas a subescala de evitação de monotonia correlacionou-se de forma significativa com os níveis de IL-6 no líquido (Isung et al., 2014). Níveis de IL-6 no plasma também foi investigado por Coccaro et al (Coccaro et al., 2014) em pacientes com Transtorno Explosivo Intermitente (TEI), controles psiquiátricos e controles saudáveis. Os níveis de proteína C-reativa também foram investigados junto a medidas de agressividade (*Life History of Aggression* (LHA) e *Buss-Perry Aggression Questionnaire* (BPAQ)) e de impulsividade (*Life history of impulsive behavior* (LHIB), *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS-11)). Houve diferença entre os grupos nas medidas de agressividade (LHA/BPAQ) e impulsividade (LHIB/BIS-11) e também em relação aos níveis de IL-6 e proteína C-reativa, com o grupo com TEI com maiores escores e níveis de marcadores. Ambos os escores compostos de agressividade e de impulsividade apresentaram correlação positiva com os níveis de IL-6 e de proteína C reativa. Contudo, nas análises de regressão, apenas o composto de agressividade apareceu como preditor significativo para os níveis de proteína C-reativa e IL-6 (Coccaro et al., 2014).

De forma específica, um estudo (Gassen et al., 2019) investigou o papel de alterações inflamatórias no comportamento impulsivo, sugerindo um modelo de interação. Níveis plasmáticos de IL-6, TNF alpha e contagem de células brancas foram medidos em pacientes saudáveis junto a medidas de impulsividade: BIS-11, versão reduzida do *Delaying Gratification Inventory*, *Delay discounting task* e *The Temporal Focus Task*. As medidas de impulsividade foram carregadas em um construto denominado “tomada de decisão focada no presente”, e os níveis dos marcadores plasmáticos carregados em um fator denominado “inflamação atual”. Estimulação celular com lipopolissacarídeo também foi realizada *in vitro* de forma a identificar a tendência de resposta inflamatória

desses participantes, na qual foram medidos níveis de IL-1 beta, IL-6 e TNF alfa, que juntos compuseram o fator “tendência inflamatória celular”. Os níveis de citocinas *in vitro* foram preditores dos níveis de citocinas no plasma ($p=0.005$), e, por sua vez, os níveis de citocinas no plasma foram preditores da “tomada de decisão focada no presente” ($p=0.009$). Tal resultado sugere que a inflamação pode exercer influência no comportamento impulsivo, caracterizado pela tendência em focar no presente e na incapacidade de postergar gratificações.

A associação da impulsividade com outros possíveis marcadores, como fatores neurotróficos, foram investigados por Li (Li et al., 2018) e Pasik (Pasyk et al., 2020). No estudo realizado por Li et al (Li et al., 2018), indivíduos saudáveis, do sexo masculino, que iriam se submeter à cirurgia para lesão de ligamento cruzado, tiveram os níveis de FGF-23 do líquido dosados e dados sobre impulsividade, depressão e ansiedade analisados por meio dos questionários BIS-11 (versão chinesa), Inventário de Depressão de Beck (BDI) e *Self-Rating Anxiety Scale* (SAS), respectivamente. Os níveis de FGF-23 apresentaram correlação somente com as medidas de impulsividade BIS total, BIS não-planejamento e BIS atencional, sendo que, após a aplicação da correção de Bonferroni, apenas a correlação entre FGF-23 e BIS atencional permaneceu significativa ($p=0.0069$).

Em indivíduos saudáveis e pacientes psiquiátricos sem tentativa de suicídio, Pasyk et al (Pasyk et al., 2020) observaram que níveis séricos de BDNF estiveram significativamente associados à impulsividade medida pela escala BIS-11, apontando para um possível biomarcador da impulsividade. Segundo os autores, níveis elevados de atividade do BDNF poderiam levar à ativação neurobiológica exacerbada que poderia estar associada a comportamentos rápidos e repentinos, sem consideração prévia.

Dessa forma, podemos observar que diversos estudos procuram encontrar possíveis marcadores relacionados à impulsividade encontrada em indivíduos saudáveis ou nos

diversos transtornos psiquiátricos, como forma de identificar suas possíveis bases biológicas. Contudo, ainda faltam mais estudos que nos permitam compreender adequadamente essas bases e possíveis mecanismos relacionados, notadamente no que diz respeito ao TCE leve.

Impulsividade no TCE

Pacientes com TCE usualmente apresentam impulsividade como uma sequela decorrente do trauma, o que pode impactar consideravelmente aspectos como qualidade de vida, processo de reabilitação e segurança do paciente (Kocka & Gagnon, 2014; McAllister, 2008). Em uma meta-análise sobre inibição de respostas e déficit de controle de interferência em indivíduos com TCE, Dimoska-Di Marco et al (Dimoska-Di Marco et al., 2011) avaliaram 38 estudos, totalizando uma amostra de 989 pacientes adultos com TCE leve a grave e 969 controles adultos. Em relação ao controle de interferência, foram incluídos e analisados estudos (n=19) que utilizaram o paradigma de Stroop e que forneceram dados sobre o efeito de interferência nesta tarefa (tempo na etapa incongruente menos tempo na etapa congruente). A inibição de respostas, definida como decorrente de uma situação em que é necessária a inibição de uma resposta motora frequente (em mais de 50% das respostas), foi analisada pela inclusão de estudos que utilizaram as seguintes tarefas: *go/no-go task* (n=5), tarefas de atenção sustentada a respostas (n=11), *Stop-signal Task* (n=3), *Conner`s Continuous performance task* (n=1). Os autores encontraram uma média de tamanho de efeito de 0,05 para o efeito de interferência medido pelo Stroop, sendo não significativo. Entretanto, a análise sobre a inibição de respostas obteve um resultado estatisticamente significativo, com média de tamanho de efeito de 0,50, ou seja, um efeito moderado para déficit de inibição de

respostas para pacientes com TCE (Dimoska-Di Marco et al., 2011). Vale ressaltar que os autores não apontam possíveis prejuízos funcionais ou de qualidade de vida associados ao déficit de inibição nos pacientes com TCE, algo comumente não explorado na maioria dos estudos que investigam impulsividade nessa população.

Pacientes com TCE moderado a grave (n=28) exibiram aumento em diversos aspectos da impulsividade, de acordo com um estudo realizado por Rochat et al (Rochat et al., 2013). Os pacientes foram avaliados de forma retrospectiva por familiares que compararam os níveis atuais com os níveis pré-mórbidos de impulsividade, por meio de uma versão da escala UPPS *Impulsive Behavior scale*. As habilidades de inibição de respostas motoras e resistência à interferência proativa, medidas pelos testes *Stop Signal Task* e *Recent Negative Task*, foram comparadas às de controles (n=27). Os pacientes com TCE demonstraram pior resistência à interferência e pior controle inibitório motor, sendo que este desempenho esteve associado ao fator Urgência (aspecto da impulsividade relacionado a agir de forma precipitada quando aflito) da escala UPPS.

Rebetez et al (Rebetez et al., 2015) relataram que indivíduos vítimas de TCE grave (n=60) exibiram aumento da impulsividade pós-lesão, observado por altos escores em urgência e (falta de) perseverança (habilidade de se manter focado em uma tarefa tediosa ou difícil). De forma similar ao estudo de Rochat et al (Rochat et al., 2013), os pacientes foram avaliados de forma retrospectiva e atual por familiares por meio da escala UPPS. O fator (falta de) perseverança esteve correlacionado de forma negativa ao desfecho funcional, ou seja, quanto maior este fator de impulsividade, pior o desfecho funcional do paciente, avaliado pela *Glasgow Outcome Scale Extended* (compara o nível de funcionamento atual ao nível pré-mórbido).

Em um dos poucos estudos com pacientes com TCE realizados no Brasil, Fonseca et al (Fonseca, 2012) investigaram o desempenho de pacientes com TCE leve a grave (n=16)

em comparação ao de controles saudáveis (n=16) em tarefas de funções executivas. Para avaliar o funcionamento executivo “frio”³(Rubia, 2011), como medida de controle inibitório, foi utilizado o teste de Hayling, e para avaliar o funcionamento executivo “quente”⁴(Rubia, 2011), como medida de tomada de decisão, foi utilizado o *Iowa Gambling Task* (IGT). Em relação à tomada de decisão, não houve diferença significativa entre os grupos no teste IGT, embora pacientes com TCE tenham apresentado significativamente maior preferência por uma pilha de baralho mais desvantajosa. No teste de Hayling, pacientes com TCE apresentaram diferença significativa no índice que reflete pior controle inibitório (tempo parte B menos tempo parte A).

A impulsividade em pacientes com TCE tem sido associada a alterações neurofuncionais. Knutson et al (Knutson et al., 2015) realizaram um estudo em veteranos de guerra com TCE penetrante (n=177) e utilizaram o método *voxel-based lesion-symptom mapping* (VLSM) para identificar áreas com lesão em comum. A impulsividade foi avaliada por meio da escala de desinibição comportamental do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI). A maioria das lesões dos pacientes foi causada por fragmentos de baixa velocidade, como fragmentos de mísseis ou armas de fogo. Foi observado que lesões nas regiões frontal e lobos temporais, ínsula e giro reto estiveram associadas a maior desinibição comportamental no NPI.

Em outro estudo (McDonald et al., 2017) que também avaliou veteranos de guerra que foram vítimas de TCE penetrante (n=131), a investigação de impulsividade foi associada a métodos de neuroimagem. Os pacientes apresentaram, em média, perda de 3,05% do

³ Denomina-se funções executivas frias as habilidades que são mediadas por regiões do córtex pré-frontal, parietal e do lobo temporal e suas conexões com regiões do tálamo, núcleos da base e cerebelo. Fazem parte dessas habilidades frias o controle inibitório, a atenção, a flexibilidade cognitiva, a memória de trabalho e a estimacão temporal.

⁴ São habilidades executivas quentes aquelas relacionadas a regulacão emocional e motivacional, que são mediadas por regiões cerebrais do córtex orbitofrontal lateral e córtex ventromedial, incluindo regiões límbicas como cíngulo anterior, amígdala, ínsula, hipocampo, hipotálamo e estriado ventral.

volume cerebral total estimado (desvio-padrão de 3,78). Devido ao fato de que muitos dos participantes possuíam fragmentos metálicos intracranianos ou cliques cirúrgicos, o que impossibilitava o uso de ressonância, a obtenção das neuroimagens foi realizada por meio de tomografia computadorizada. As imagens também foram analisadas por meio do método VLSM, do qual foram identificadas áreas com lesão em comum (de ao menos quatro pacientes) ao longo da amostra e este dado foi comparado aos escores comportamentais. Observou-se neste estudo que a impulsividade, medida pela Escala de Impulsividade de Barratt – BIS-11, esteve associada a lesões em áreas corticais pré-frontais bilateralmente, giros temporal superior, médio e inferior esquerdo e hipocampo esquerdo. Lesões em regiões do córtex pré-frontal esquerdo se associaram à impulsividade motora, que corresponde a “agir sem pensar” (McDonald et al., 2017).

Ao avaliar a tomada de decisão em indivíduos com TCE fechado de todas as gravidades sem lesões focais significativas (n=42) em comparação a controles (n=18), Newcombe et al (Newcombe et al., 2011) utilizaram o *Cambridge Gambling Task* (CGT) e a técnica *Difusion Tensor Imaging* (DTI) obtida por meio de ressonância magnética. Foi observado que pacientes com TCE tiveram padrão de aposta impulsivo em comparação a controles, sendo que o índice de impulsividade do CGT aumentado esteve associado ao aumento do coeficiente de difusão nas regiões do córtex orbitofrontal, ínsula e núcleo caudado bilateralmente, indicando perda de integridade nessas regiões.

Em outro estudo conduzido com veteranos que sofreram TCE fechado (n=15) e controles (n=17), Yurgelun-Todd et al (Yurgelun-Todd et al., 2011) investigaram a relação entre integridade de substância branca, medida por meio da DTI, impulsividade, medida pela *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS), e ideação suicida passada e atual, avaliada pela *Columbia Suicide Severity Rating Scale*. Pacientes foram significativamente mais impulsivos que controles na BIS total e na BIS subescala de impulsividade atencional.

Alterações na DTI foram observadas em regiões do cíngulo à esquerda e joelho do corpo caloso bilateral, quando pacientes foram comparados a controles. As alterações na região do cíngulo bilateral e joelho do corpo caloso à direita estiveram correlacionadas com as medidas de impulsividade (BIS total e BIS impulsividade atencional). Observou-se que as medidas de impulsividade (BIS total, BIS impulsividade atencional, BIS impulsividade por não-planejamento e BIS impulsividade motora) também estiveram associadas a presença de ideação suicida atual.

Usando métodos ainda mais sofisticados de neuroimagem, Bonnelle et al (Bonnelle et al., 2012) avaliaram um grupo de 57 pacientes com TCE e queixas cognitivas em comparação a um grupo de 25 controles. Foi utilizada a tarefa *Stop Signal Task* (SST) junto a medidas de ressonância magnética funcional e DTI. Pacientes com TCE apresentaram pior acurácia na SST e significativamente maior tempo de reação (*Stop Signal Reaction Time - SSRT*), que reflete pior eficiência do processo inibitório. Durante as tentativas de inibição da tarefa (*Stop trials*), quando comparados a controles, pacientes apresentaram menor desativação nas regiões do pré-cúneus e córtex cingulado posterior, córtex pré-frontal ventromedial e hipocampo esquerdo, regiões que fazem parte do *Default Mode Network - DMN* (rede relacionada a funcionamento cognitivo mais automático, com a atenção direcionada internamente, ex: pensamentos). Pacientes que não apresentaram desativação na região do pré-cúneus/ córtex cingulado posterior apresentaram significativamente maior SSRT quando comparados a pacientes que tiveram desativação e controles, indicando pior controle inibitório. Quanto à análise de integridade da substância branca, medida pela anisotropia fracional (FA) da DTI, pacientes com TCE apresentaram significativamente menores valores de FA (indicando pior integridade da substância branca) em conexões entre as regiões da área motora suplementar/ cíngulo dorsal anterior e ínsula anterior direita e esquerda (que fazem parte da *Salience Network*,

uma rede que estaria relacionada à sinalização da necessidade de mudança comportamental, associada a detecção de estímulos externos, e atuaria regulando a atividade de outras redes neurais de forma dinâmica), além do trato do giro do cíngulo direito que liga as regiões do córtex pré-frontal ventromedial à região do pré-cúneus/córtex cingulado posterior. Uma análise de regressão logística identificou o trato que conecta as regiões da ínsula anterior direita à área pré-motora suplementar como a estrutura que conseguiu melhor prever o funcionamento do DMN, alcançando uma acurácia de 78,3% em discriminar os dois grupos de pacientes. Além disso, os valores de FA desse trato estiveram significativamente correlacionados de forma negativa com o grau de ativação das regiões do pré-cúneus/ córtex cingulado posterior em *Stop trials*, além de também apresentar correlação negativa com a medida SSRT. Assim, os autores (Bonnelle et al., 2012) observaram que a alteração estrutural de conexões da SN esteve relacionada à falha na desativação da DMN, o que poderia explicar o comprometimento de controle inibitório em pacientes com TCE.

Em estudo recente, Shen (Shen et al., 2020) investigaram o funcionamento executivo de indivíduos com TCE leve em comparação a controles saudáveis por meio da tarefa SST, CPT-II e teste de trilhas. Apesar de não apresentarem diferenças em relação a controles nas tarefas de trilhas, CPT-II e em acertos e erros na tarefa SST, pacientes com TCE leve exibiram significativamente maior tempo de reação (SSRT) em *Stop trials*. Foi observado também que controles apresentaram diferença na amplitude do componente P3 do potencial de ação evocado em situações de sucesso na inibição x falha na inibição na tarefa SST, algo não observado em pacientes com TCE leve, indicando diferenças neurofisiológicas entre os grupos relacionadas à inibição.

Desta forma, verificamos que alterações relacionadas à impulsividade parecem estar associadas a alterações cognitivas, comportamentais e neurofuncionais, apontando para a

necessidade de estudo dessas variáveis em conjunto na investigação da impulsividade no TCE leve. Observa-se que poucos estudos utilizam diversos parâmetros em conjunto como medidas cognitivas, comportamentais e escalas de personalidade para investigar a impulsividade no TCE. Não foram encontrados estudos longitudinais que apresentem dados pré-mórbidos em relação à impulsividade, e, em sua maioria, os desenhos dos estudos também não permitem inferir causalidade em relação à impulsividade no TCE.

Outros impactos do TCE

Além dos diversos impactos já mencionados, pode-se identificar uma abrangência ainda maior de impactos negativos no TCE leve. Pacientes que sofreram TCE apresentaram maior risco para desemprego um ano pós-trauma, conforme observado por Doctor et al (Doctor et al., 2005). Fizeram parte do estudo 418 participantes que estavam empregados quando sofreram TCE (de todas as gravidades), sendo acompanhados prospectivamente até um ano após o TCE (n=374). Observou-se que dentre os pacientes com TCE grave (n=87), cerca de 62% estavam desempregados um ano pós lesão, dentre os pacientes com TCE moderado (n=84), 46%, e dentre os pacientes com TCE leve (N=228), 30% estavam desempregados. Outro estudo (Theadom et al., 2017) acompanhou prospectivamente 245 pacientes com TCE leve, participantes do estudo longitudinal *BIONIC study*, que estavam empregados quando sofreram o TCE. Identificou-se que, quatro anos após TCE leve (n=110), cerca de 17% dos pacientes se aposentaram ou precisaram reduzir sua carga horária de trabalho após o TCE. Em um estudo realizado por Chu et al (Chu et al., 2017), observou-se que mais da metade dos pacientes com TCE leve não conseguiram retornar ao trabalho em duas semanas pós TCE e 26% não conseguiram retornar ao trabalho em um mês pós TCE. Os impactos do TCE

leve podem permanecer por mais tempo e serem ainda mais abrangentes. Graff et al (Graff et al., 2019) realizaram um estudo de base populacional na Dinamarca, que incluiu 19.732 pacientes adultos (18 a 60 anos) com TCE leve que foram acompanhados até cinco anos pós TCE. Estes pacientes foram comparados a controles (n=18.840) pareados por sexo, idade e municipalidade. Cinco anos pós TCE, encontrou-se uma prevalência de desemprego de 43% no grupo com TCE leve, com significativamente maior chance de desemprego em relação a controles (OR=1,54). A chance de desemprego de pacientes com TCE leve em relação a controles aumentou ao longo do seguimento do estudo (início do estudo – OR=1,01; 6 meses – OR=1,30; 12 meses – OR=1,35). Pacientes com TCE leve cinco anos pós-lesão apresentaram também maior chance de mortalidade em comparação a controles (OR=2,62)(Graff et al., 2019).

Observa-se, então, que o TCE leve apresenta diversos impactos que abrangem não só aspectos cognitivos, comportamentais e emocionais, mas também sociais e financeiros. Esses dados reforçam a importância de estudos com essa população que possam contribuir para uma melhor compreensão dos fatores relacionados aos desfechos negativos no TCE leve.

3 – Justificativa

O TCE leve é uma condição bastante frequente na população mundial, com estimativas de possível aumento devido a situações como acidentes de tráfego, violência interpessoal e esportes (Maas et al., 2017). Dada a alta prevalência do TCE leve, sua associação com transtornos psiquiátricos que comprometem a funcionalidade e a qualidade de vida dos indivíduos (van der Vlegel et al., 2021; Zahniser et al., 2019), incluindo o impacto do TCE leve no retorno ao trabalho e empregabilidade (Chu et al, 2017; Graf et al. 2019; van der Vlegel et al., 2021) e evidências de associação com quadros neurodegenerativos como a Encefalopatia traumática crônica e a doença de Alzheimer (Iacono et al., 2021; Snowden et al., 2020; Verboon et al., 2021) torna-se urgente compreender melhor essa condição e suas consequências para investigar possíveis intervenções futuras.

Em relação à investigação da impulsividade, os estudos encontrados na literatura que investigam a população com TCE leve são em sua maioria de abordagem transversal, com população veterana de guerra e com comorbidades psiquiátricas, como sintomas do transtorno de estresse pós-traumático (Bjork et al., 2017; Depue et al., 2014; James et al., 2014; Matthews et al., 2011; Shu et al., 2014; Travis Seidl et al., 2015). Poucos estudos (Burg et al., 1995; Chen et al., 2012; Shen et al., 2020; Stafford et al., 2020; Xu et al., 2017) investigam aspectos de impulsividade em pacientes com TCE leve não-militar, usando medidas cognitivas e comportamentais (testes neuropsicológicos). Até a presente data, não foram identificados estudos que utilizem medidas neuropsicológicas e escalas de autorrelato de forma conjunta para investigar a impulsividade em pacientes com TCE leve na população geral.

Por ter sido considerada uma condição com alterações mínimas e de recuperação rápida (Rohling et al., 2011), os impactos a médio e longo prazo do TCE leve foram

subestimados por muito tempo, tornando-se foco de estudo apenas recentemente, com a observação de populações militares e atletas altamente expostos a esta condição (Barr, 2014). Em um estudo prospectivo realizado com 831 pacientes com TCE leve (Seabury et al., 2018), foi observado que menos da metade dos pacientes (41%) receberam algum material educativo sobre o TCE leve ao receberem alta hospitalar e menos da metade (44%) teve algum tipo de retorno médico em até três meses pós TCE. Do total da amostra, 279 (34%) dos pacientes relataram três ou mais sintomas pós-concussivos moderados ou graves em três meses pós TCE. Apesar da presença dos sintomas, somente 52% (n=145) destes pacientes tiveram algum retorno médico (Seabury et al., 2018). Este dado reflete a falta de acompanhamento e assistência ao paciente com TCE leve pós estágio agudo.

Este estudo permitirá a identificação de fatores neuropsicológicos, neuropsiquiátricos e marcadores associados ao TCE leve de forma a compreender seus possíveis impactos e a estimular o estudo de intervenções que sejam mais específicas e eficazes, potencialmente reduzindo o impacto cognitivo-comportamental do TCE na vida do paciente.

Hipótese

Neste estudo espera-se que pacientes com TCE leve, em comparação a controles, apresentem alterações cognitivas em relação ao funcionamento executivo, além de exibirem maiores níveis de impulsividade e relato de pior funcionamento cognitivo no dia a dia nas escalas de autorrelato, em até um mês após o TCE. Espera-se, de maneira exploratória, encontrar marcadores inflamatórios ou de lesão que apresentem associação com a impulsividade.

4 – Objetivo geral

Investigar alterações cognitivas e presença de impulsividade cognitiva, comportamental e de traço de personalidade, em pacientes vítimas de TCE leve em comparação a controles por meio de medidas neuropsicológicas, comportamentais e escalas de autorrelato.

4.1 – Objetivos Específicos

- Investigar a ocorrência de déficits cognitivos em pacientes com TCE leve em estágio agudo (até 24h pós-trauma), em comparação a controles saudáveis.
- Investigar na literatura, por meio de revisão sistemática, se pacientes com TCE são mais impulsivos que controles em medidas cognitivas, comportamentais e de autorrelato.
- Investigar níveis de impulsividade avaliados pela escala BIS-11 e de déficits de controle inibitório em vítimas de TCE leve em comparação a controles saudáveis.
- Investigar se há um comprometimento específico de controle inibitório ou um déficit global de funcionamento executivo nos pacientes com TCE leve.
- Investigar de forma exploratória possíveis marcadores séricos de inflamação, de lesão neuronal, glial e vascular e potencial associação com a impulsividade.

5 – Métodos

5.1 – Participantes e critérios

5.1.1 – Participantes e critérios de inclusão e exclusão do estudo 1

Participantes com TCE leve (n=53) foram avaliados no pronto atendimento da neurologia do Hospital João XXIII. As coletas foram realizadas durante trinta dias consecutivos, em dois períodos ao dia, ao meio dia e às dezoito horas. Todos os casos de TCE identificados na sala do pronto atendimento foram registrados e apenas os pacientes com TCE leve que concordaram em participar do estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram incluídos. Foram incluídos pacientes com a pontuação de treze a quinze na escala de coma de Glasgow à admissão hospitalar, com idade de dezoito a 65 anos, que sofreram TCE há menos de 24 horas. Foram excluídos pacientes com histórico de epilepsia, neurocirurgia, demência, fratura de crânio, lesão penetrante ou achados de alterações intracranianas no exame de tomografia computadorizada do crânio realizada no pronto atendimento.

O grupo controle foi composto por 28 participantes saudáveis recrutados na comunidade, que concordaram em participar do estudo por meio da assinatura do TCLE. Foram incluídos participantes de dezoito a 65 anos de idade, sem histórico de TCE. Os critérios de exclusão adotados para o grupo controle incluíam também histórico de neurocirurgia, doenças neurodegenerativas, acidente vascular encefálico, epilepsia e outras doenças neurológicas, declínio cognitivo.

5.1.2 – Participantes e critérios de inclusão e exclusão do estudo 3

Para compor o grupo clínico, participaram do estudo 21 indivíduos inicialmente admitidos no Hospital João XXIII (HJ-XXIII) com diagnóstico de TCE leve (pontuação na escala de Glasgow de 13-15 à admissão) sem lesões aparentes em exame de tomografia computadorizada de crânio, com idade igual ou maior que 18 anos e com até 59 anos, com até 24 horas pós-trauma, que concordaram em participar voluntariamente mediante a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A avaliação foi realizada em até um mês pós TCE (média de 13,5 dias, desvio-padrão de 6,6 dias).

Foram critérios de exclusão: apresentar lesão penetrante, fratura de crânio, ter diagnóstico de epilepsia, histórico prévio de TCE moderado ou grave, neurocirurgia, neoplasia, demência, doença neurodegenerativa, doenças autoimunes, gravidez, uso crônico de álcool e substâncias ilícitas, pertencer à população carcerária ou de rua.

Para compor o grupo controle, foram incluídos no estudo participantes da comunidade, com idade de 18 a 59 anos, sem histórico de TCE moderado ou grave, que não tenham sofrido TCE leve nos últimos 5 anos. Os participantes do grupo controle (n=19) seguiram os mesmos critérios de exclusão adotados para o grupo clínico.

5.2 – Aspectos éticos

Este projeto apresenta aprovação no COEP-UFMG e na Comissão de ética da FHEMIG, sob o número de protocolo CAAE: 49623015.0.0000.5149.

5.3 – Financiamento

O projeto de pesquisa apresenta financiamento internacional adquirido pelo *2016 NARSAD Young Investigator Grant from the Brain and Behavior Research Foundation, NY, USA*, número 25414.

5.4 – Desenho do estudo

5.4.1 – Estudo 1

O estudo 1 (relatado no artigo) consistiu em investigação transversal do funcionamento cognitivo de pacientes com TCE leve em até 24 horas após o trauma. Cinquenta e três pacientes com TCE leve, com idade de dezenove a 64 anos foram avaliados no leito hospitalar da sala de neurologia do pronto atendimento do Hospital João XXIII, que é um centro de referência em trauma no estado de Minas Gerais. A avaliação foi composta por testes cognitivos de avaliação breve que estão descritos na seção 5.5.1.

Para compor o grupo controle, 28 participantes saudáveis (de 18 a 65 anos), sem histórico de TCE, recrutados na comunidade foram avaliados com os mesmos testes que os pacientes.

5.4.2 – Estudo 3

O estudo 3 consistiu em investigação transversal, no período de um mês pós-trauma, dos parâmetros clínicos, neuropsicológicos e de marcadores séricos em outra amostra de pacientes com TCE leve (n=21), diferente da avaliada no estudo 1.

A inclusão no estudo e a coleta de dados sociodemográficos ocorreu no pronto atendimento do HJ-XXIII, em até 24 horas pós TCE. A avaliação cognitivo-comportamental no período de até um mês pós TCE foi realizada no ambulatório do próprio HJ-XXIII e no Laboratório Interdisciplinar de Investigações Médicas (LIIM) da Faculdade de Medicina da UFMG, mediante agendamento. A coleta de todos os participantes foi composta por bateria de avaliação neuropsicológica, escalas de funcionamento cognitivo, de impulsividade, de ansiedade e de depressão, e coleta de sangue periférico para análise de marcadores.

5.5 – Instrumentos

5.5.1 – Avaliação de até 24 horas (estudo 1)

A avaliação neuropsicológica breve, realizada no pronto atendimento do Hospital João XXIII, foi composta pelos seguintes instrumentos:

1. Mini-exame do estado mental – MEEM (Brucki et al., 2003; Folstein et al., 1975):
Este teste avalia o status cognitivo geral do paciente. Apresenta tarefas que avaliam a orientação temporal e espacial, memória, atenção, nomeação de objetos,

capacidade de obedecer a ordens verbais e escritas, além de realização de cópia de desenho e escrita de frase.

2. Bateria de Avaliação Frontal – BAF (Beato et al., 2007; Dubois et al., 2000): Essa bateria breve foi desenvolvida para avaliar o funcionamento executivo. É composta por seis tarefas que avaliam a capacidade de conceituação e o raciocínio abstrato; flexibilidade mental, programação motora, sensibilidade à interferência, controle inibitório e autonomia ambiental.
3. Teste de Span de dígitos (Figueiredo, 2007): Este teste é composto por duas tarefas nas quais o sujeito deve repetir uma sequência de números na ordem direta (tarefa 1) e na ordem inversa (tarefa 2). Avalia a capacidade de atenção e de memória de trabalho.
4. Teste de memória visual (Nitrini et al., 1994): Este teste avalia a percepção visual e nomeação de 10 figuras de objetos comuns, memória (memória incidental, memória imediata, aprendizado e memória tardia – 5 minutos), além de tarefa de reconhecimento dessas 10 figuras dentre 20 figuras distratoras.

5.5.2 – Avaliação de até 30 dias (estudo 3)

A avaliação realizada até 30 dias pós TCE, foi composta pelos seguintes instrumentos:

1. Escala Wechsler abreviada de inteligência – WASI (Wechsler, 2014): Esta bateria é um instrumento breve de avaliação da inteligência, que permite estimar o Quociente Intelectual (QI) total, QI de execução e QI verbal. É composta por quatro subtestes (vocabulário, cubos, semelhanças e raciocínio matricial).

Apenas os subtestes vocabulário e raciocínio matricial foram aplicados, servindo de referência para a estimação do QI dos pacientes com TCE leve.

2. *Psychology Experimental Building Language Continuous Performance Test – PEBL CPT* (Piper et al., 2016): Nesta tarefa, são apresentadas letras na tela do computador que aparecem em tempos variáveis e independentemente da forma de resposta do indivíduo. É solicitado ao indivíduo que responda o mais rapidamente possível, exceto quando a letra ‘x’ aparecer na tela, o que requer a inibição da resposta. Este apresenta a duração de 14 minutos e permite a avaliação da capacidade de atenção sustentada (erros por omissão – não responder a estímulos-alvo) e controle inibitório (erros por comissão – respostas aos estímulos ‘x’).
3. Teste de memória lógica (Nitrini, 2008): Nessa versão do teste, é lida uma breve história para o indivíduo. Após a leitura, é solicitado que ele fale tudo o que se lembrar da história, imediatamente após a leitura (memória imediata), e novamente 30 minutos mais tarde (memória tardia). Posteriormente, são realizadas 16 perguntas a respeito da história e é solicitado ao indivíduo que responda se a afirmativa é verdadeira ou não (reconhecimento).
4. Figura Complexa de Rey (Oliveira, 2017): Este teste avalia a capacidade de planejamento, organização visuoespacial e memória episódica. É solicitado ao indivíduo realizar a cópia de uma figura complexa e posteriormente é solicitada a evocação livre desta figura. Neste estudo foi utilizada a figura A e foi solicitado ao participante evocar a figura logo após a cópia (memória imediata) e após 30 minutos (memória tardia).
5. Fluência verbal (de Paula et al., 2015): Nesta tarefa é solicitado ao indivíduo falar o máximo de palavras que conseguir se lembrar durante 60 segundos. De

acordo com a tarefa, o paciente deve falar palavras que pertençam a determinada categoria (fluência semântica – ex: frutas) ou que iniciam com determinada letra (fluência fonêmica - ex: letra F). Foram realizadas as fluências fonêmicas das letras F, A e S, e as fluências semânticas de frutas, animais e fluência alternada (animais e frutas).

6. Teste de Hayling (Siqueira, 2010; Zimmermann et al., 2017): Este teste requer que o indivíduo complete frases com uma palavra, sendo composto por duas etapas: 1) parte A o indivíduo deve completar a frase com uma palavra que combine semanticamente com a frase; 2) parte B – o indivíduo completa a frase com uma palavra que não tenha relação semântica com a frase. Neste teste é avaliada a capacidade de controle inibitório de forma verbal.
7. Tarefa de cubos de Corsi (Kessels et al., 2008; Kessels et al., 2000): Esta tarefa avalia a capacidade de memória de curto-prazo (ordem direta) e memória de trabalho (ordem inversa) visuoespacial, sendo considerada uma tarefa análoga à tarefa de span de Dígitos. A tarefa consiste na apresentação de um tablado contendo 9 cubos dispostos em posições randômicas, que contêm números visíveis apenas para o examinador. O examinador toca em uma sequência de cubos e solicita ao participante que toque na mesma sequência (ordem direta) ou na sequência contrária (ordem inversa).
8. Teste dos cinco dígitos – FDT (Sedó, 2015): Este teste avalia a velocidade de processamento, as funções executivas (controle inibitório e flexibilidade cognitiva) e o funcionamento atencional (processos atencionais automáticos e controlados). É constituído por dígitos de 1 a 5 dispostos espacialmente, apresentados em posição canônica, que podem estar organizados de forma

congruente (dois números 2, três números 3, cinco números 5) ou incongruente (dois números 3, cinco números 1, um número 4).

9. Escala de impulsividade de Barratt – BIS-11 (Malloy-Diniz, 2010; Patton et al., 1995): Essa escala é uma medida de autorrelato que avalia a impulsividade sendo composta por três fatores, de acordo com Patton (1995): impulsividade atencional (inabilidade em prestar atenção ou concentrar em alguma tarefa), impulsividade motora (agir sem pensar, de forma prepotente) e impulsividade por não planejamento (foco no presente, falta de planejamento futuro). É composta por 30 itens que recebem pontuação de 1 a 4 de acordo com a frequência do comportamento, sendo 1- raramente ou nunca e 4- quase sempre ou sempre. Em estudo de validação da escala no Brasil, Vasconcelos (Vasconcelos, 2015) não encontrou os 3 fatores originalmente propostos, contudo identificou que a BIS-11 estaria medindo 2 fatores: a) fator de impulsividade por não planejamento – dificuldade em postergar gratificações e em fazer escolhas com análise cuidadosa de possíveis consequências; e b) fator de controle inibitório – habilidade em inibir respostas prepotentes, automáticas ou respostas em curso que sejam ineficientes. Também inclui habilidade em inibir respostas concorrentes, denominada de controle de interferência.
10. Questionário de Falhas Cognitivas – QFC (Broadbent et al., 1982; de Paula et al., 2018): Este questionário composto por 25 questões avalia a frequência da ocorrência de erros no dia a dia relacionada a processos cognitivos como atenção, percepção, memória e linguagem. Os escores variam de 0 a 100, com maiores escores refletindo pior funcionamento cognitivo.

5.6 – Coleta e análise dos marcadores no sangue

O sangue periférico dos participantes foi coletado logo após as avaliações descritas no item 5.4.2 (Estudo 3), por punção venal com tubos a vácuo, no período de até 30 dias após o TCE. O processamento do sangue para obtenção de soro ocorreu em até 3 horas pós coleta, no qual os tubos foram centrifugados por 10 minutos, a 4° C, com 3.000 rotações por minuto. As alíquotas de soro foram armazenadas a -80° C até o momento da análise. Os marcadores Copeptina e do sistema renina-angiotensina (Angiotensina I, angiotensina, II, Enzima conversora de angiotensina e enzima conversora de angiotensina 2) foram dosados por meio do método Elisa (MyBioSource, CA, USA), enquanto os marcadores descritos a seguir foram quantificados por meio de Luminex LUMINEX, TX, USA; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA): *epidermal growth factor* (EGF), *fibroblast growth factor 2* (FGF-2), *Eotaxin*, *transforming growth factor alpha* (TGF-alpha), *granulocyte colony-stimulating factor* (GCSF), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), *interferon alpha 2* (IFN-alpha2), *interferon gamma* (IFN-gamma), *growth-related oncogene* (GRO), *Interleucina-10* (IL-10), *monocyte chemotactic protein 3* (MCP-3), *interleucina-12 p40* (IL-12p40), *macrophage-derived chemokine* (MDC), *interleucina -12 p70* (IL-12p70), *interleucina-13* (IL-13), *interleucina-15* (IL-15), *soluble CD40 ligand* (sCD40L), *interleucina-17 A* (IL-17A), *interleucina-1 alpha* (IL-1alpha), *interleucina-9* (IL-9), *interleucina-1 beta* (IL-1beta), *interleucina-2* (IL-2), *interleucina-3* (IL-3), *interleucina-4* (IL-4), *interleucina-5* (IL-5), *interleucina-6* (IL-6), *interleucina-7* (IL-7), *interleucina-8* (IL-8/CXCL8), *IP-10*, *monocyte chemotactic protein 1* (MCP-1), *macrophage inflammatory protein-1 alpha* (MIP-1alpha), *macrophage inflammatory protein-1 beta* (MIP-1beta), *Fator de necrose tumoral alfa* (TNF-alfa), *vascular endothelial growth factor A* (VEGF-A), *fator*

neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), *Catepsin D*, *soluble intercellular adhesion molecule-1* (sICAM-1), *myeloperoxidase* (MPO), *platelet derived growth factor-AA* (PDGF-AA), RANTES, *neural cell adhesion molecule* (NCAM), *platelet derived growth factor-AB* (PDGF-AB/BB), *soluble vascular cell adhesion molecule-1* (sVCAM-1), *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9), *Fibroblast Activation Protein*, *Neuropilin-1*, *Lipocalin-2/ neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *vascular endothelial growth factor receptor 2* (VEGF-R2/KDR), *matrix metalloproteinase-1* (MMP-1), *macrophage migration inhibitory factor* (MIF), *S100 calcium binding protein B* (S100-B), *tumor necrosis factor superfamily member 14* (TNFSF14/LIGHT), *amyloid precursor protein* (APP), *receptor for advanced glycation endproducts* (RAGE), *Fractalkine/CX3CL1*, *Enolase-2/ neuron specific enolase* (NSE), *neuregulin-1-beta-1*(NRG1-beta1), *ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1*(UCH-L1/ PARK-5).

5.7 - Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico SPSS 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Os dados são apresentados de forma descritiva utilizando-se as medidas de tendência central média e desvio padrão e mediana e percentis. A distribuição dos dados foi analisada pelo teste Shapiro-Wilk, revelando distribuição não-paramétrica para a maioria das variáveis. Dessa forma, optou-se pela utilização do teste estatístico de Mann-Whitney U para realizar a comparação de dados quantitativos entre grupos. De forma a comparar o desempenho do grupo com TCE leve nos diferentes tempos (24h e

até 30 dias), o teste de postos de Wilcoxon foi utilizado. Para comparação de dados categóricos, o teste Qui-quadrado foi utilizado.

Nas análises de correlação, o teste de Spearman foi utilizado. Nas análises de regressão linear múltipla, os escores totais da BIS-11 e suas subescalas motora (com transformação logarítmica) e não planejamento (correção de 2 fatores) foram identificados como variáveis dependentes e os biomarcadores (variáveis independentes) foram selecionados para serem incluídos caso apresentassem correlação com a variável dependente do modelo <0.2 . Sexo, idade e grupo (TCE ou controle) foram incluídos nas análises como variáveis independentes. Adicionalmente, foi adotado o método *Backward* e o teste de Anova foi usado como parâmetro para identificação da significância do modelo. O nível de significância para todas as análises foi estabelecido em $p<0,05$.

6 – Resultados

6.1 – Estudo 1: Artigo “Cognitive impairment following acute mild traumatic brain injury”

6.2 – Estudo 2: Revisão sistemática sobre TCE e impulsividade

Impulsivity in Traumatic Brain Injury: Systematic review

Maíra Glória de Freitas Cardoso – Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

Luciano Inácio Mariano – Programa de Pós-Graduação em Neurociências (UFMG), Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

Alessandra de Almeida Assumpção – Faculdade de Psicologia – PUC Minas

João Luís Barros – Programa de Pós-graduação em Neurociências (UFMG); Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

Mariana Figueiredo Miranda - Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

Millena Figueiredo Miranda - Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

Lucas Miranda - Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

Túlio Safar - Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

Letícia Siqueira - Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

Rafael Coelho Magalhães – Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular (UFMG), Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

Rodrigo Moreira Faleiro – Neurosurgery Department, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG; Belo Horizonte, MG, BR.

Vinicius Sousa Pietra Pedroso – Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

Antônio Lúcio Teixeira – Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

Leonardo Cruz de Souza¹ – Programa de Pós-Graduação em Neurociências (UFMG); Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG Belo Horizonte, MG, BR.

Aline Silva Miranda*¹ – Programa de Pós-Graduação em Neurociências (UFMG); Department of Morphology, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Belo Horizonte, MG, BR.

¹Contributed Equally

*Corresponding author: Aline Silva de Miranda

Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculdade de Medicina, UFMG
Alfredo Balena Avenue, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte 30130-100, MG, Brazil.

Tel: +55-31-3409-8073.

E-mail address: mirandas.aline@gmail.com

ABSTRACT

Individuals affected by Traumatic brain injury (TBI) may exhibit many consequences as cognitive impairment, behavioral changes, and higher levels of impulsivity. However, the current data is controversial, and it is also unclear whether there is a specific association with impulsivity and traumatic brain injury (TBI) severity. Our aim was to run a systematic review to investigate impulsivity in TBI patients across all severities and identify whether findings differ among measures of impulsivity. Search was conducted in Pubmed and *Biblioteca Virtual de Saúde* (LILACS, IBECs, Index psicologia, CUMED) with related terms that combined ‘Traumatic Brain Injury and Impulsivity/Inhibitory control’. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement was followed. Original articles in English or Portuguese, that investigated human TBI adult population with standardized instruments for impulsivity measurement were included. Articles that did not provide results for the instruments were not included. A total of 250 articles were initially found. After applying the inclusion/exclusion criteria, the final sample was composed by 39 articles. Of them, thirty-two studies presented measures of impulsivity in TBI patients as their main outcome. A total of 24 studies (61.5%) included control groups. In 66.6%, TBI patients were more impulsive than controls at cognitive, behavioral, and self-report measures. Only 33.3% of the studies found no difference between TBI patients and controls. The most employed measures were the Stroop task (n=7), the Stop signal task (n=7) and the Barratt Impulsiveness Scale (n=10). The studies included herein provide some evidence of impulsivity on mild, moderate to severe and TBI as a group (with different severities). However, findings are not conclusive for association of specific impulsive measurement (impulsive action, impulsive choice, and trait impulsivity) to different TBI severities. More studies are needed to identify the specificity of impulsivity dimensions association to TBI severities.

Key-words: Traumatic brain injury; impulsivity; inhibitory control; response inhibition; systematic review.

Financial Support: Supported by a NARSAD Young Investigator Grant from the Brain & Behavior Research Foundation, FAPEMIG and CAPES.

Introduction

Traumatic brain injury (TBI) is a highly prevalent condition worldwide, affecting individuals of all ages and socioeconomic status, and representing a significant economic burden. It is the leading cause of injury-related death and disability and is growing in low- and medium-income countries, mainly due to traffic accidents (Maas et al., 2017). It is relevant to identify consequences that can represent an impact on patients' and relatives' lives, such as cognitive deficits and behavioral changes.

It is reported that individuals with TBI may commonly exhibit behavioral changes, like impulsivity (Bjork et al., 2016; McAllister, 2008; Ozga et al., 2018; Rebetz et al., 2015). Impulsivity is a multidimensional concept, and one broad definition involves acting without considering future negative consequences for himself or others (Moeller et al., 2001). The study of impulsivity herein comprises two main areas: personality theories from Psychology and Neuropsychology. From the personality theory field (Psychology), impulsivity is considered as a personality trait, found across different personality factors from The Big Five theory of personality, such as openness and neuroticism (Whiteside, 2001). It is usually investigated by self-report measures that reflects individual's behavioral tendency in long-term (MacKillop et al., 2016; Moeller et al., 2001; Reynolds, 2006). Examples of the most used self-report measures of impulsivity are The Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) (Patton et al., 1995; Stanford, 2009) and The Urgency, (lack of) Premeditation, (lack of) Perseverance and Sensation seeking impulsivity scale (UPPS) (Whiteside, 2001).

In the Neuropsychology field, impulsivity is considered as an outcome of executive functioning impairment that is investigated by employing cognitive and behavioral measures, also called performance measures or laboratory task-measures (Bari &

Robbins, 2013; Moeller et al., 2001). Cognitive measures are those that include interference control, cognitive inhibition, which requires the individual to inhibit thoughts, memory contents and perception, such as it is required in tasks based on the Stroop paradigm. Behavioral measures are those that require an inhibition of an action, such as stopping a motor response that has already been initiated, inhibiting prepotent responses or deferring gratification, as required in Stop-signal tasks, go/no-go tasks and in delay gratification tasks, respectively (Bari & Robbins, 2013). Different categories were proposed for organizing the wide range of impulsivity measures (Cyders, 2012; Dalley et al., 2011; Dalley & Robbins, 2017; MacKillop et al., 2016; Moeller et al., 2001; Reynolds, 2006), which reflect a lack of consensus in the literature. However, as proposed by MacKillop et al (MacKillop et al., 2016) impulsivity measures seem to load on three different factors, that also seems to integrate most proposals: 1) Impulsive action or rapid-response impulsivity or stopping impulsivity; 2) Impulsive choice or waiting impulsivity or delay response impulsivity; and 3) Trait impulsivity or impulsive personality traits. Impulsive action comprises measures of behavioral inhibition, response inhibition, and herein also cognitive inhibition; Impulsive choice includes delay discounting, delay reward and risk-taking paradigms, all involving value-based stimulus; Finally, trait impulsivity refers to self-report measures of impulsive behavior (Dalley & Robbins, 2017; MacKillop et al., 2016; Moeller et al., 2001; Reynolds, 2006)

Impulsivity is associated with many negative consequences such as risky driving behavior (Araújo, 2009), compulsive buying on TBI (Rochat et al., 2011) and worse clinical outcomes on TBI (as measured by Extended Glasgow Outcome Scale - (Rebetez et al., 2015). It is also associated to various psychiatric disorders (Dalley & Robbins, 2017; Hollander & Rosen, 2000; Moeller et al., 2001).

Some studies have investigated impulsivity in TBI population with different measures. Rochat et al (Rochat et al., 2013) investigated trait impulsivity and found that TBI patients presented increase in some impulsivity factors measured by the UPPS impulsivity scale, as urgency, lack of premeditation and lack of perseverance, comparatively to their premorbid impulsivity levels. A meta-analysis conducted with studies that investigated inhibition in TBI population found that compared to controls, TBI patients exhibit deficits on inhibitory control (using behavioral measures), which varied from mild to moderate effect ($d=0.3$) (Dimoska-Di Marco et al., 2011). Contrary, Chen et al (Chen et al., 2012) found no differences between mTBI patients and controls on inhibition at the Continuous Performance Task. Using an impulsive choice paradigm, Newcombe et al, (Newcombe et al., 2011) found that TBI patients exhibited an impulsive pattern, with preference for early bets at the Cambridge Gambling task. Therefore, there is a lack of consensus about impulsivity in TBI. It is not known whether there is a specific association of impulsivity with TBI severity and whether this association is specific for the different impulsivity measures.

To better comprehend whether patients with TBI are more impulsive through measures of impulsive action, impulsive choice and trait impulsivity or all aspects, a systematic review was conducted. This study also aimed to investigate whether there is a specific association between different aspects of impulsivity and TBI severity.

Methods

A systematic review was performed in Pubmed and *the Virtual Library of Health* ("*Biblioteca Virtual de Saúde*") (LILACS, IBECs, Index psicología, CUMED) with related terms that combined 'Traumatic Brain Injury and Impulsivity/ Inhibitory control'. The articles were searched in June 24th, 2021. At Pubmed, the specific terms used were:

("Brain Injuries, Traumatic"[Mesh]) OR "Brain Concussion"[Mesh]) OR "Contrecoup Injury"[Mesh]) OR "Head Injuries, Closed"[Mesh]) OR "Craniocerebral Trauma"[Mesh])) OR (("Traumatic Brain Injuries"[Title/Abstract] OR "Brain Concussion"[Title/Abstract] OR "Contrecoup Injury"[Title/Abstract] OR "Closed Head Injuries"[Title/Abstract] OR "Craniocerebral Trauma"[Title/Abstract])))) AND (((("Impulsive Behavior"[Mesh:noexp]) OR "Inhibition (Psychology)"[Mesh:noexp])) OR (("Impulsive Behavior"[Title/Abstract] OR "impulsivity"[Title/Abstract] OR "inhibitory control"[Title/Abstract]))

The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement (Moher et al., 2009) was followed to conduct this review. The articles were screened by two authors (MGFC and LIM). Original articles in English or Portuguese that investigated human TBI adult population reporting impulsivity assessment in the abstract were included. Articles with children/adolescents, non TBI sample, animals, duplicates, reviews, interventions, and studies that investigated only sports related TBI were excluded. The exclusion of studies with sports TBI is supported by reports that this population seem to represent a different pattern of TBI regarding recovery (Karr, 2014; McCrea et al., 2003). We also excluded studies that did not use structured methods for impulsivity assessment, such as cognitive and behavioral tasks or self-report scales, or that did not provide results for the impulsivity measures.

This review is registered in PROSPERO under the number CRD42019125482.

Results

A total of 250 articles were initially found. After applying inclusion and exclusion criteria, the final sample was composed of thirty-nine studies. Figure 1 shows the flow diagram. The studies included are summarized in table 1.

Most studies of this review (61.5%) - 24 out of 39 - included control groups, without TBI, providing an adequate parameter to compare TBI patients' performance on impulsivity measures. Among those 24, it was observed that 8 studies (33.3%) have not found differences between TBI patients and controls on those measures (Brenner et al., 2015; Burg et al., 1995; Chen et al., 2012; Fischer et al., 2014; James et al., 2014; Rigon et al., 2018; Struchen et al., 2008; Travis Seidl et al., 2015). On the other hand, 16 studies out of 24 (66.6%) found significant differences between patients and controls (Arcia & Gualtieri, 1994; Bonnelle et al., 2012; Depue et al., 2014; Dyer et al., 2006; Fonseca, 2012; Lewis et al., 2017; McHugh & Wood, 2008; Newcombe et al., 2011; O'Keeffe et al., 2007; Rochat et al., 2013; Shen et al., 2020; Stafford et al., 2020; Stewart & Tannock, 1999; Wood & McHugh, 2013; Xu et al., 2017; Yurgelun-Todd et al., 2011), and the majority of positive findings were observed for measures of impulsive action/ rapid-response impulsivity (64.7 % - 11/17), where patients presented worse inhibition performance. Moreover, a total of 32 out of 39 studies (82%) used some measure of impulsivity as their main outcome – investigated trait impulsivity or deficit in inhibitory control (executive functioning).

TBI of mild severity was investigated in 11 of the 39 studies (28.2%), and five of them enrolled mTBI from general population (Chen et al., 2012; Shen et al., 2020; Stafford et al., 2020; Stewart & Tannock, 1999; Xu et al., 2017). Four of those studies found some evidence of altered inhibitory control (impulsive action) for mTBI patients, while only Chen et al (Chen et al., 2012) found no difference. The other 6 studies (Bjork et al., 2016, 2017; Depue et al., 2014; James et al., 2014; Shu et al., 2014; Travis Seidl et al., 2015)

on mTBI included military members with or without comorbid psychiatric symptoms such as posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms. They will be described below.

On moderate to severe TBI, from 6 studies that included control groups (Arcia & Gualtieri, 1994; Brenner et al., 2015; Fischer et al., 2014; Rigon et al., 2018; Rochat et al., 2013; Wood & McHugh, 2013), two of them found evidence of trait impulsivity, and one of impulsive action. It's worth mentioning that the only two studies (Rochat et al., 2013; Wood & McHugh, 2013) that investigated trait impulsivity on moderate to severe TBI found increased impulsivity in TBI patients. The studies of (Brenner et al., 2015; Fischer et al., 2014; Rigon et al., 2018) found no differences on impulsive choice, impulsive action and on report of impulsivity symptoms. From the studies that included TBI patients from different severities or that did not provide this data (n=10) and that included control groups (Bonnelle et al., 2012; Burg et al., 1995; Dyer et al., 2006; Fonseca, 2012; Lewis et al., 2017; McHugh & Wood, 2008; Newcombe et al., 2011; O'Keeffe et al., 2007; Struchen et al., 2008; Yurgelun-Todd et al., 2011), it was found that eight of them reported evidence of impulsive action or trait impulsivity on TBI patients. Only the studies of (Struchen et al., 2008) and (Burg et al., 1995) found no differences on impulsivity measures.

The instruments most used in all studies included (n=39) in this review were The Stroop task (N=7; 17.9%), The Stop signal task (N=7; 17.9%) and The Barratt Impulsiveness Scale (BIS) (N=10; 25.6%). Those main impulsivity measures are described in the supplementary table 1.

Impulsivity as main outcome

Impulsive action or rapid-response impulsivity - Cognitive measures

Here were described the studies that investigated impulsivity by employing only cognitive measures, which require inhibition of cognitive processes such as thoughts and memories.

Cognitive performance was investigated in participants with reported concussion or not in the general population (Stafford et al., 2020). Participants (n=19271) were assessed through 12 cognitive tasks and were asked about life history of concussion, and presence of anxiety, depression, and problems with concentration. Participants with reported concussion (n= 3750) only differed from those without history of concussion (n=15511) on inhibitory control measure (Stroop task), with worse performance. Moreover, those participants with reported concussion also reported significantly more trouble concentrating, more anxiety and depression in the last month compared to participants without concussion history. On regression analysis, the number of concussions significantly predicted the scores of the inhibitory control task, but not the performance on other tasks (Stafford et al., 2020). Those findings point to possible executive deficits and psychiatric symptoms associated with mTBI history. Similarly, football players (which are exposed to multiple impacts to the head) (n=74), presented impairment on inhibitory control when compared to controls with no history of concussion (n=36), as found in the second study conducted in the paper of Stafford et al (Stafford et al., 2020).

Hot (decision making) and cold (inhibition) executive functions were investigated by Fonseca et al (Fonseca, 2012) in TBI patients and controls. Patients did not differ from controls on decision making performance (IGT), however, they were significantly slower than controls at an inhibitory parameter of the Hayling Test, which indicates deficit in inhibitory control (Fonseca, 2012).

Some studies did not include control groups but used normative data to compare TBI patients' performance and associations between impulsivity measures and other cognitive

functions or with observational data. TBI patients (n=7) and patients with right cerebral damage (n=7) were investigated to identify the frequency of executive and pragmatic deficits observed through neuropsychological assessment. TBI patients demonstrated an overall performance below average on executive tasks (Hayling test and Trail Making test), with some patients (up to 29%) presenting executive deficit (performance of 1.5 sd below test's normative data) in tasks that require inhibition (Zimmermann, 2011). Moreover, TBI patients tended to present more deficits in pragmatic than RCD patients and pragmatic was correlated to executive functioning for the whole sample.

In the study conducted by Kochhann et al (Kochhann, 2014), deficits in executive functioning and episodic memory and its associations and dissociations were investigated in TBI patients (n=81). It was observed that 33 patients presented deficit (below 1.5 standard deviation below normative data) on Hayling time part B, and 18 of them also presented deficits on RAVLT learning over trials. Deficit on executive measure was greater than deficit on episodic memory, which indicates that deficits on executive functioning may contribute to deficit in episodic memory for those TBI patients.

Pearce et al (Pearce et al., 2016) investigated the relationship between impairment in inhibitory control and communication deficits associated to poor inhibition in TBI patients (n=14) by employing The Hayling sentence completion Test and The La Trobe Communication Questionnaire (LCQ). The Hayling latency B-A was the only significant predictor for the Inhibitory control Factor of LCQ, accounting for 20% of the variance, which suggests that the speed of inhibitory process is associated to difficulties in inhibition affecting communication in TBI patients.

Impulsivity in TBI patients of a rehabilitation clinic was investigated through neuropsychological tests, scales and behavioral observation (Votruba et al., 2008). The impulsive behavior (verbal and motor) was recorded during occupational therapy or

physical therapy sessions. It was found that impulsivity measures dissociated from each other: behavioral observation of verbal impulsivity was related to impulsivity rating scales completed by rehabilitation therapists (Impulsivity Rating Scale and Agitated Behavior Scale) and only behavioral observation of motor impulsivity was related to performance measures (Go/No-go task, Stop Signal Task, Stroop interference) (Votruba et al., 2008).

Impulsive action or rapid-response impulsivity – behavioral measures

Behavioral measures of impulsivity are those measures that requires response inhibition. It includes an inhibition of a motor act, such as withholding a response or stopping one response that had already started, as observed in go/no-go and stop signal tasks (Bari & Robbins, 2013).

A study was conducted with mTBI patients (n=18) from general population to investigate executive control using The Stop Signal Task (SST) and Event-related potential (ERP) measures (Shen et al., 2020). Their performance was compared to 18 healthy controls and measures of depression symptoms (Beck Depression inventory – BDI-II), anxiety symptoms (Beck anxiety Inventory - BAI), and cognitive performance (CPT-II and Trail making test) was investigated. They found no differences between groups on BDI-II and BAI and CPT-II. However, a significant difference was observed on SST overall reaction time and on 250 ms random stimulus onset, with worse performance on mTBI patients. Moreover, significant group differences emerged on P3 amplitude, which controls presented greater amplitude on successful inhibition trials compared to failure inhibition trials and no difference was found for mTBI patients. This may reflect inefficient process on inhibitory control among those mTBI patients (Shen et al., 2020).

Using a modified Stop signal task, Stewart (Stewart & Tannock, 1999) investigated inhibitory control process in participants with reported mild head injury (MHI) and compared to those that did not. MHI individuals did not differ regarding errors but were significantly slower than controls on Stop-signal task.

Bonnelle et al (Bonnelle et al., 2012) investigated TBI patients using Stop signal task, fMRI and Diffusion Tensor Imaging (DTI) to observe whether structural Saliency network disruption could impact on dynamic regulation of other large scale brain networks such as the Default Mode Network (DMN). TBI patients showed impaired inhibitory control, which was associated with failure in deactivation of DMN. Moreover, the abnormal function of DMN was predicted by the amount of damage in Saliency Network connections, which indicates that integrity of large-scale brain networks is important for adequate coordinated functioning.

TBI patients (n=17 - n=3 moderate TBI and n=14 mild TBI), were investigated in tasks requiring attention and inhibitory control (the 4-Choice reaction Task - 4CRT - and the Stroop paradigm) and their performance was compared to 17 healthy controls (Xu et al., 2017). In conditions where the 4CRT required switching, which involves response inhibition, mTBI patients presented significantly longer response time compared to controls. On Stroop task, mTBI patients presented significantly more errors than controls, with three times more. Those performance differences remained significant even when patients with only one mTBI (n=12) were analyzed. In addition, it was observed that mTBI patients presented significantly less activation on fMRI in right putamen, left thalamus and right cerebellum compared to controls on all-go conditions of the 4CRT. In go switch conditions, mTBI patients presented significantly more activation of those areas compared to controls. Moreover, mTBI patients did not show differences on activation of

fronto-basal-ganglia between go and switch conditions as observed in controls, indicating a possible difficulty in adequately discriminating the inhibition occasion (Xu et al., 2017).

Most studies that used behavioral measures of impulsive action/rapid-response impulsivity were based on military population.

Veterans with mTBI and comorbid PTSD showed higher levels of self-reported impulsivity (BIS) along with significantly more commission errors in Go No-go task compared to controls (veterans without PTSD or mTBI). Also, mTBI + PTSD patients presented reduced volume in bilateral anterior amygdala (a brain region associated to functions such as impulsivity, aggression, and fear conditioning). Commission errors in Go No-go task were related to decreased volume in left amygdala in a regression analysis (Depue et al., 2014).

In another study that also investigated veterans with mild TBI with comorbid PTSD, there was no difference in Stop signal performance between mTBI veterans with PTSD and mTBI without PTSD. However, there was a significant difference among groups in event related potentials, where mTBI+PTSD group showed larger N200 amplitude, revealing different brain activation (Shu et al., 2014).

In a study conducted by Fischer et al (Fischer et al., 2014), blast-exposed military, military controls, civilian TBI and civilian with orthopedic injuries were submitted to functional magnetic resonance imaging (fMRI) while performing the Stop signal task to investigate whether there was a difference in brain activation. Blast-exposed military and civilian TBI showed hypoactivation during correct inhibition trials in bilateral medial prefrontal, bilateral precuneus and left inferior parietal regions. However, during inhibition failures, blast-exposed military presented hyperactivation and civilian TBI presented hypoactivation related to controls in the left caudate nucleus and left posterior

lobe of the cerebellum (Fischer et al., 2014). These data indicate differences from TBI military population and civilian TBI population.

Veterans with TBI history and PTSD (n=116) were investigated through neuropsychological tests (Stroop task from D-KEFS) and self-report measure of impulsivity (BIS-11) to identify whether neuropsychological measures could predict impulsivity and maladaptive behavior (reported by informants) (Kois et al., 2018). It was found that worse performance on Trail making task (TMT) letter sequencing, TMT motor speed, and on Stroop color and Stroop word tasks were correlated to higher scores on BIS-11. BIS-11 scores were also positively correlated to PTSD scores and to informant report of maladaptive behavior. A regression analysis found that only TMT letter sequencing and PTSD scores were significant predictors of BIS-11 scores, which indicates that impulsivity was best predicted by attention, processing speed and PTSD symptoms (Kois et al., 2018).

To determine whether increased impulsivity was related to augmented affective symptomatology in blast-exposed military patients, Bjork et al. (Bjork et al., 2017) used Continuous Performance Task (CPT-II) and measures of depression, PTSD symptomatology and alcohol use in a longitudinal study. It was observed that commission errors on CPT II at baseline were related to depression scores and PTSD symptomatology at 1 year follow-up. This was the only identified longitudinal study with mild TBI population in this review. Bjork et al (Bjork et al., 2016) also found that laboratory-measure impulsivity associated to depressive symptoms in blast exposed military with post-concussion symptoms (n=117) in a cross-sectional study. CPT-II commission errors and perseverative errors correlated significantly with depression scores ($p=0.049$ and $p=0.031$, respectively) even after controlling for age and Wechsler Test of Adult Reading performance.

Impulsive choice or Delay-response impulsivity

Here are the described the studies that used paradigms such as delay discounting and decision making that reflects impulsive choice.

Impulsive decision making was investigated by Wood et al. (Wood & McHugh, 2013) in patients with moderate to severe TBI through a temporal discounting paradigm and the BIS scale. TBI patients discounted more than controls and were significantly more impulsive at total BIS and across all 3 BIS impulsivity dimensions. Additionally, discounting performance was related to total BIS and BIS attention subscale in TBI patients. In another study, McHugh & Wood (McHugh & Wood, 2008) also investigated impulsivity using a temporal discounting paradigm and the BIS scale. Similarly, TBI patients were significantly more impulsive than controls on BIS scale and discounted more than controls on delayed discounting task. Greater discount on the task was associated with higher levels of impulsivity on BIS (McHugh & Wood, 2008).

Moreover, in another task that evaluates impulsive choice (the Cambridge Gambling Task), Newcombe et al. (Newcombe et al., 2011) found that TBI patients presented significantly higher impulsivity index and slower deliberation time compared to controls. In addition, impulsivity indices associated significantly to MRI diffusion coefficient in orbitofrontal, insula and caudate nucleus. Contrary, Brenner et al (Brenner et al., 2015) found no differences in performance at Iowa Gambling Task between moderate to severe TBI patients and controls. TBI patients with suicidal behavior presented no differences on IGT or on Immediate and Delayed memory task compared to TBI patients without suicidal behavior (Homaifar et al., 2012).

Trait impulsivity

Herein the impulsivity was investigated by employing scales that investigate impulsivity as one part of the individual's personality.

Seidl et al (Travis Seidl et al., 2015) found that BIS non-planning impulsivity was associated with AUDIT score (measure of alcohol use) in veterans with and without mTBI. There was no difference between groups in regression analysis regarding impulsivity measured by BIS and Color-word interference task (Stroop task). However, a significant difference ($p < 0.01$) was observed between groups on BIS total, BIS attention, and BIS non planning, which indicates that mTBI patients are more impulsive than healthy controls (Travis Seidl et al., 2015).

In a study conducted with veterans with mild TBI with comorbid PTSD (James et al., 2014), it was found that this group presented more risk-taking behavior (the measurement was made by a scale constructed by authors) and more impulsive behaviors on UPPS scale than mTBI patients and controls (James et al., 2014).

Rochat et al (Rochat et al., 2013) used an emotional Stop signal test and relatives' report from the short version of the UPPS Impulsive Behavior Scale to investigate impulsivity in patients with moderate to severe TBI. There were significant differences in informant's report regarding preinjury to current patients' impulsivity levels: urgency, lack of premeditation and lack of perseverance levels increased and sensation seeking levels decreased. TBI patients exhibited significantly higher stop signal reaction times than controls. Furthermore, stop signal reaction time was positively associated to urgency reported by patients' relatives.

In another study conducted by Rochat et al (Rochat et al., 2010), a short questionnaire assessing impulsivity based on UPPS Impulsive Behavior scale was developed and

validated in patients with moderate to severe TBI. It was also observed an increase on patients' impulsivity levels, from preinjury to post TBI, in the dimensions of urgency, lack of premeditation and lack of perseverance, and a decrease of sensation seeking decreased. The scale reached a satisfactory model for the informant's report form, but not for the patient's self-report.

Severe TBI patients with aggression risk were investigated by Greve et al (Greve et al., 2001) and compared to patients with no problems of aggression. It was found that TBI patients with impulsive aggression were significantly more impulsive than TBI patients without impulsive aggression on BIS total scale and BIS non-planning impulsivity.

McDonald et al (McDonald et al., 2017) investigated patients with focal penetrating traumatic brain injury (pTBI) using Barratt Impulsiveness Scale (BIS) and voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) to observe if impulsivity and its components share a common network. The mean estimated percentage of brain volume loss for the whole sample was of 3.05% (sd 3.87). It was found that impulsivity was associated with brain injuries in bilateral prefrontal cortex, left superior, middle, and inferior temporal gyrus and left hippocampus. In addition, motor impulsivity (act without thinking) was related to left prefrontal cortex injury.

Using BIS scale to measure impulsivity and another neuroimaging method (Diffusion Tensor Imaging - DTI), a study conducted by Yurgelun-Todd et al (Yurgelun-Todd et al., 2011) explored frontal white matter integrity, impulsivity, and suicidality in veterans with TBI. It was found that TBI patients were significantly more impulsive than controls at BIS total scale and attentional impulsivity subscale. Significant changes on DTI in cingulum and genu of corpus callosum were found in TBI patients compared to controls, and changes in these areas correlated to impulsivity measures. Additionally, it was found

that impulsivity measures were related to current suicidal ideation in this sample (Yurgelun-Todd et al., 2011).

Other scales of impulsivity symptoms

Studies that used scales or questionnaires that report impulsivity symptoms were described here.

Patients (n=46) with moderate to severe TBI were investigated in their ability to recognize facial emotions and the relationship between this ability and self and other reported communication problems (LaTrobe Communication Questionnaire), that included problems with impulsivity and disinhibition (Rigon et al., 2018). TBI patients presented worse performance on the Emotion Recognition Task compared to controls (n=42) and significantly more self and other-reported communication problems. Impulsivity/disinhibition factor of the LCQ was predicted by ERT performance, through self-report the association was positive, and through report of others the association was negative. This indicates that emotion recognition may be one important factor for communication problems in TBI patients.

Impulsive symptoms measured by Neuropsychiatric Inventory (NPI) were investigated by Knutson et al (Knutson et al., 2015) along with neuroimaging in veterans with penetrating TBI. Most of the penetrating injuries of their sample were caused by low-velocity penetrating fragments, such as missile fragments or gunshots. The Voxel-based Lesion Symptom Mapping analysis was used to identify the association between symptoms and brain structural changes. They observed that damage in the frontal and temporal lobes, insula and gyrus rectus was associated with greater behavioral disinhibition identified by the NPI.

TBI patients that endorsed suicide had significantly higher scores on disinhibition scale from Frontal Systems Behavior scale both at 6 and 12 months. Disinhibition at 12 months was inversely associated with acute serum TNF- α levels and disinhibition at 6 months was a significant predictor of suicide report at 6 and 12 months (Juengst et al., 2014).

To create an ecologically measure of executive functioning, Lewis et al (Lewis et al., 2017) developed a Functional Task of cooking and investigated cognitive performance on TBI patients (Study 1). Beyond the Functional Task, TBI patients (n=27 – Study 2) were assessed on neuropsychological standard tests (The Sorting Test and the Tower Test from the Delis-Kaplan Executive Function System – D-KEFS) and The European brain injury questionnaire (EBIQ). TBI patients presented worse performance than controls (n=16) on several measures from the Functional task, including impulsivity score and significantly more difficulties on the EBIQ. Moreover, the impulsivity score from the Functional task correlated to DKEFS Sorting Test scores and Tower Test total score, and to the impulsivity domain from the EBIQ scale. Those findings seem to reinforce the impulsivity among TBI patients, which can be observed through different measures.

Other studies

Herein, we briefly describe studies that used impulsivity measures but which those measures were not the primary outcome (n=7, 17.9%).

TBI patients did not differed from controls in the Standard Delayed Task from Gordon Diagnostic System that reflects impulsivity. Instead, they presented worse performance on the tasks Vigilance and Distractibility, which indicate attentional deficit (Burg et al., 1995). Chen et al (Chen et al., 2012) also did not find difference between controls and mTBI patients in commission errors in the Continuous Performance Task. Finally, on

symptom report at the Impulsivity subscale from La Trobe Communication Questionnaire, TBI patients did not differ from controls (Struchen et al., 2008).

Nevertheless, other studies (n=4) found that TBI patients, when compared to controls, presented significant results for impulsivity, as observed by higher scores on BIS scale (Dyer et al., 2006). Among cognitive measures, more commission errors on go/no-go tasks were observed in TBI patients (O'Keeffe et al., 2007). Likewise, TBI patients were slower and had more inaccurate results on Continuous Performance Task (Arcia & Gualtieri, 1994). Finally, mTBI patients with growth hormone deficiency (GHD) presented worse cognitive performance, including worse inhibitory control compared to those mTBI patients without GHD (Ioachimescu et al., 2015).

Discussion

In this systematic review it was observed that TBI patients present higher impulsivity levels according to measures of impulsive action, impulsive choice, and trait impulsivity. Evidence of increased impulsivity was observed for all TBI severities. On mTBI there is evidence of impulsive action/ rapid-response impulsivity. On moderate to severe TBI there is data on trait impulsivity. On TBI including different severities, impulsive action and trait impulsivity were observed.

It is worth mentioning that we found no study that covered all the 3 types of impulsivity measures and their pattern for mild, moderate, and severe TBI. The only study that included the 3 types of impulsivity measures was conducted by Votruba (Votruba et al., 2008), which included TBI patients from different severities and that had no control group. More studies are needed to investigate whether impulsive action, impulsive choice and trait impulsivity is equally present across all TBI severities.

On studies with mild TBI, deficits on inhibition and interference control were observed, corroborating, in part, the meta-analysis of Dimoska-Di Marco (Dimoska-Di Marco et al., 2011), that found evidence on inhibition for TBI patients, but not for interference control. This difference may be related to differences in TBI severity and different time points of assessment. In addition, most findings of deficit were observed in recent studies, that were not available when the meta-analysis of Dimoska-Di Marco was published. Of note, we found no studies with measures of impulsive choice/ delay impulsivity in mTBI, and no study with trait impulsivity measures on mTBI from general population.

Some studies on TBI patients found in this review (Depue et al., 2014; James et al., 2014; Kois et al., 2018; Shu et al., 2014) included subjects with comorbid posttraumatic stress disorder (PTSD) or subjects with significant other psychiatric symptoms (Bjork et al., 2016, 2017; Brenner et al., 2015; Homaifar et al., 2012; Yurgelun-Todd et al., 2011). PTSD is associated with impulsivity and the degree of severity of one seems to affect another (Contractor et al., 2018; Netto et al., 2016; Roley et al., 2017). Moreover, mTBI is associated to PTSD (Stein et al., 2019). As observed in mTBI studies, groups with comorbid PTSD or higher PTSD symptomatology were significantly more impulsive than groups with mTBI only (James et al., 2014; Shu et al., 2014). Other psychiatric disorders are also associated to impulsivity, as observed for substance use disorders, attention-deficit hyperactivity disorder, bipolar disorder, and personality disorder (Moeller et al., 2001). Psychiatric symptoms are common in TBI patients, with important association to diagnosis of some disorders, e.g. odds ratio of 3.38 for bipolar disorder type I (Hammond et al., 2019; Vaughn et al., 2019). Symptoms such as anxiety, stress and depression also seem to be related to impulsivity in general population (Moustafa et al., 2017). In turn, anxiety and depression are also other common symptoms observed in TBI patients (Barker-Collo et al., 2018; Ma et al., 2019). In general population, Chamorro et al

(Chamorro et al., 2012) investigated the prevalence and associated factors of impulsivity and found that impulsivity was present in 17% of the sample. It was more common in younger males and was associated with drug dependence and psychiatric disorders.

One critical point is that inclusion criteria for defining TBI varied widely across studies. Some provided standardized methods and reliable sources for defining TBI, such as medical records of Glasgow Coma Score data at hospital admission, loss of consciousness and posttraumatic amnesia duration, allowing documented and objective parameters for severity classification; others included subjects that reported TBI, but have not provided medical records to verify and/or estimate it. Some studies included patients with different TBI severities in the same group, which may hamper the conclusion about specific mTBI cognitive deficit or impulsivity, given that severe injuries may result in worse cognitive outcomes (Iverson et al., 2017; Pereira, 2016).

One more point of attention is time since injury (TSI). In many studies TSI was not reported (Brenner et al., 2015; Depue et al., 2014; James et al., 2014; Kochhann, 2014; Kois et al., 2018; Shu et al., 2014; Stafford et al., 2020; Stewart & Tannock, 1999; Travis Seidl et al., 2015; Votruba et al., 2008) or ranged widely in the other studies (from 1 month to 63 years post TBI). TSI is an important factor, mainly when mild injuries are investigated, considering that changes from acute phase to chronic phase are observed in neuroimaging studies (Eierud et al., 2014; Killgore et al., 2016). Longer duration of TSI was associated with larger gray matter volume and better neuropsychological performance in mTBI patients (Killgore et al., 2016). This data suggests that beyond cognitive differences observed after injury, it is also possible to detect structural changes in the brain, even at the “mild” end of traumatic brain injury. Additionally, another study reported that one-month post-injury mTBI patients did not differ from healthy controls in cognitive measures. However, difference in brain activation was found in functional

MRI, which indicates that neuroplasticity mechanisms have been activated since injury (Chen et al., 2012).

A total of eight studies (20.5%) investigated neuroanatomical correlates of impulsivity in TBI patients. Five of them used structural neuroimaging methods (Depue et al., 2014; Knutson et al., 2015; McDonald et al., 2017; Newcombe et al., 2011; Yurgelun-Todd et al., 2011) and three used functional neuroimaging methods (Bonnelle et al., 2012; Fischer et al., 2014; Xu et al., 2017). On structural neuroimaging, bilateral prefrontal cortex and left temporal cortex (Voxel-based Lesion Symptom Mapping analysis) (McDonald et al., 2017) and fractional anisotropy (DTI) in the cingulum were associated to trait impulsivity (Yurgelun-Todd et al., 2011); right temporal cortex, bilateral insula, and right orbitofrontal cortex (Voxel-based Lesion Symptom Mapping analysis) were associated to disinhibition on Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Knutson et al., 2015). Decreased volume of left amygdala (Voxel-based morphometry) was associated to more commission errors on Go/No Go task in mTBI patients with comorbid PTSD (Depue et al., 2014). Increased apparent diffusion coefficient (DTI) in orbitofrontal cortex, insula and caudate was associated to increased impulsivity in the Cambridge gambling task (Newcombe et al., 2011). On functional neuroimaging, mTBI patients presented less activation compared to controls in left thalamus, right putamen and right cerebellum on go conditions in the 4 Choice Response Task (4CRT). However, they presented increased activation in go conditions when there were occasional switch responses, with no differences in activation between go conditions versus switch conditions, where some inhibition was required (Xu et al., 2017). This indicates difficulty in mTBI patients to accurately employ inhibitory process. Additionally, two studies (Bonnelle et al., 2012; Fischer et al., 2014) found abnormalities in functional connectivity in default mode

network of TBI patients using the Stop signal task. These data demonstrate that TBI patients present altered brain function suggesting impulsivity behavior.

In a healthy population, impulsivity measured by Stop Signal task during stop trials was associated with activation of right anterior insula and middle frontal cortex and inversely related to non-planning impulsivity score on BIS scale (Farr et al., 2012). Urgency trait from UPPS scale was negatively correlated to right inferior frontal gyrus activation in healthy individuals while performing a reward-modulated Stop signal task in fMRI (Wilbertz et al., 2014). As a multidimensional concept, impulsivity covers a wide range of mechanisms, such as inhibitory control, which, for example, can be divided into behavioral inhibition and cognitive inhibition (Bari & Robbins, 2013). Beyond the complexity for inhibitory control measurement, the different neuroimaging methods used, different time points since injury and different TBI severities can also explain the wide range of brain areas associated to it.

Areas such as the right inferior frontal gyrus and anterior insula have been reported to be critical for inhibition, however, they do not work alone, but depend on networks (Aron et al., 2014). Garavan et al. (Garavan et al., 2006) suggests that inhibitory control is specifically supported by right hemisphere areas. This discussion can be contrasted by some evidence that a more holistic and integrative system is related to inhibitory control (Hampshire & Sharp, 2015). Areas associated with inhibitory control seem to be not specifically devoted to inhibition process, being activated, for example, when the individual is not inhibiting a response, but only passively monitoring the task. The inhibitory control, in turn, would be supported by frontoparietal networks that were named as 'multiple-demand cortex', which includes the right inferior frontal sulcus, inferior frontal operculum, anterior insula, anterior cingulate cortex, pre-supplementary motor area and inferior parietal cortex. The interaction between these regions provides

adequate cognitive control (Hampshire & Sharp, 2015). Such view encompasses the notion that executive functions are related to broad regions, not only prefrontal structures (Bettcher et al., 2016). Moreover, subcortical structures also seem to be essential for inhibition (Dalley & Robbins, 2017). An important one is the nucleus accumbens, that is involved in both clusters of impulsive behavior: 1) waiting impulsivity, related to dorsal striatum circuitry and, 2) delay-reward impulsivity, related to ventral striatum (Dalley & Robbins, 2017). Those clusters correspond to impulsive action and impulsive choice mentioned in this review.

Another issue concerning the heterogeneity of the studies is that there are different instruments for impulsivity measurement, each one investigating different aspects of impulsivity (Cyders, 2012; Moeller et al., 2001; Reynolds, 2006). The diversity of measurement parameters can be clearly observed in this review. Of note, self-report measures of impulsivity may dissociate from performance on behavioral measures (neuropsychological tests) (Cyders, 2012; Farr et al., 2012; MacKillop et al., 2016; Schiehser et al., 2011). Behavioral measures tend to capture the impulsive behavior at the time of assessment, while self-report measures reflect general tendencies of long-term behavior (Cyders, 2012; Moeller et al., 2001). So, different impulsivity measures should be used within the same study, to adequately capture the complexity of impulsivity.

Conclusion

Herein, we found that TBI patients are more impulsive than healthy controls in cognitive, behavioral, and self-report measures of impulsivity. However, specificity of associations between impulsive dimensions and TBI severities could not be identified due the heterogeneity of studies. Moreover, studies that investigate trait impulsivity in mild TBI from general population are still missing.



PRISMA 2009 Flow Diagram

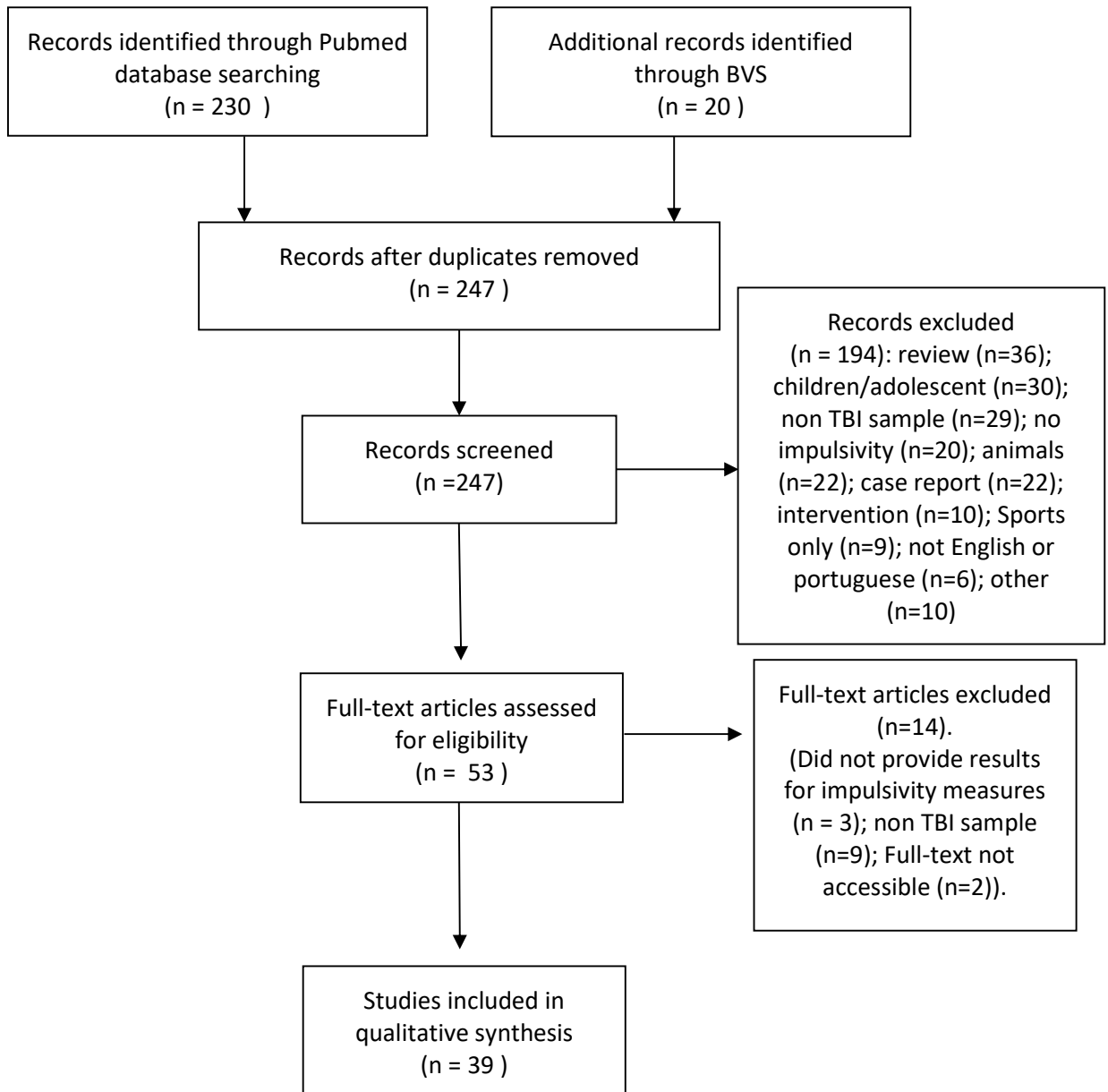


Figure 1: Flow diagram of the systematic review

Legend: BVS- *Biblioteca Virtual de Saúde*; TBI- Traumatic Brain Injury

Table 1: Studies included in this systematic review (n=39)

Autor/Year	Title	Sample	Study design	Instruments (impulsivity measure)	Objective	Results	diagnosis criteria for TBI/ time since injury (TSI)
<i>Impulsivity as main outcome - mild TBI</i>							
Stafford, 2020	Concussion-related deficits in the general population predict impairments in varsity footballers	n = 19261 participants (n=15511 no concussion and n=3750 at least one concussion).	Cross-sectional	Cambridge Brain Sciences (CBS) battery - task of inhibitory control based on Stroop paradigm	Investigate the long-term cognitive effects of concussion in general population and in a cohort of varsity American football players with a history of frequent head impacts	Post-concussion and non-concussed participants did not differ on 11 of the 12 cognitive tasks employed. However, on a test of inhibitory control, post-concussion participants showed accuracy-related impairments specific to the incongruent conditions of the task. Post-concussion participants reported higher levels of anxiety, depression, and trouble concentrating.	Concussions were self-reported. TSI: not reported
Shen, 2020	Neural Correlates of Response Inhibition and Error Processing in Individuals with Mild Traumatic Brain Injury: An Event-Related Potential Study	n=18 adults with mTBI and n=18 controls	Cross-sectional	Stop-signal tasks (SST)	This study investigated the executive control of mTBI by using the Stop signal task.	The mTBI group presented a longer stop signal reaction time. On Stop trials, the SSRT (measures the latency of the inhibitory process) at stimulus interval of 250 ms exhibited a significant group effect, as also observed for overall SSRT. The probability of inhibition at 250 ms exhibited a significant group effect.	Definition for mTBI by the American Congress of Rehabilitation Medicine in 1993: head trauma with loss of consciousness lasting less than 30 minutes, a Glasgow coma scale score of 13–15, and posttraumatic amnesia lasting less than 24 hours. TBI history and diagnosis was made by a licensed neurologist. TSI: ranged from 3.1 to 30.9 months, median of 7.8 months.
Xu, 2017	Lasting deficit in inhibitory control with mild traumatic brain injury	n=17 mTBI patients (14 mild and 3 moderate) and n=17 healthy controls (HC)	Cross-sectional	4-choice response task (4CRT) and Stroop Task	To examine the ability of patients with chronic mTBI and controls to perform tasks that required sustained attention with or without significant burden on inhibitory control. Changes in brain activity associated with these tasks were measured by event-related functional magnetic resonance imaging (efMRI).	mTBI patients performed similarly as the HC in “go” responses in 4CRT. When inhibiting/stopping the “go” response was necessary occasionally (i.e., in the Switch or Stop condition), patients had significantly longer response time. In the Stroop Task, mTBI patients presented significantly more errors. Results from efMRI revealed differences in brain activation in mTBI patients in the cerebellum-thalamo-cortical and the fronto-basal ganglia networks regulating inhibitory control.	Did not specify diagnosis criteria. TSI: Average time since last concussion = 28 months; range 5 to 100 months

Bjork, 2017	Rapid-Response Impulsivity Predicts Depression and Posttraumatic Stress Disorder Symptomatology at 1-Year Follow-Up in Blast-Exposed Service Members.	n=84 Blast-exposed military (80 men)	Longitudinal	Continuous Performance Test-II (CPT)	To investigate if rapid response impulsivity is predictive of increased psychiatric symptomatology over time.	Commission errors at CPT at initial assessment, which indicate impulsive response, were predictors of more symptoms of post-traumatic stress disorder and more symptoms of depression on year later.	All participants had close exposure to at least one blast event during combat. Severe or moderate TBI defined by >30 minutes of coma or brain bleeding or blood clot on CT scan or PTA> 24 hours, was excluded. Self-report blast exposure was evaluated by The Blast Experience Screening Questionnaire (a modified version from the Walter Reed Army Medical Center Blast injury Questionnaire). TSI: Interval since most recent blast - mean of 11.8 (sd 9.3) months
Bjork, 2016	Laboratory impulsivity and depression in blast-exposed military personnel with post-concussion syndrome	n=117 blast exposed TBI	cross-sectional	Conners Continuous Performance Task (CPT-II)	Investigate the association between depression and impaired behavioral inhibition in service members and veterans with post-concussion syndrome	Depression scores correlated significantly with CPT-II commission errors. When controlled for age and Wechsler Test of Adult Reading, depression scores correlated significantly with both CPT-II commission errors and perseverative errors.	All participants met ICD-10 criteria for post-concussion syndrome. Severe or moderate TBI defined as >30min in coma, brain bleeding or clot on CT scan, PTA duration >24 hours, was excluded. n=98 participants met the criteria for mTBI proposed by the VA/Department of Defense guidelines. TSI: Most recent blast exposure event ranged from 3.8 to 65.3 months (mean 11.5, sd 8.5)
Seidl, 2015	Neuropsychological and behavioral correlates of impulsiveness in veterans with and without mild traumatic brain injury	n=127 veterans (controls=55; mTBI=72)	Cross-sectional	Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS-11); Delis-Kaplan Executive Function System Color-Word Interference Test (DKEFS)	Investigate the relations between impulsiveness, substance use and performance on tests of executive functioning in veteran with and without TBI history	Nonplanning impulsivity was associated with Alcohol use disorders identification test score. The association of nonplanning impulsivity and alcohol use was not influenced by history of TBI	Self-report data of mTBI was collected in a structured interview. mTBI was defined by the Mild Traumatic Brain Injury Committee of the American Congress of Rehabilitation Medicine criteria (1993). TSI: not reported
Shu, 2014	Combat veterans with comorbid PTSD and mild TBI exhibit a greater inhibitory processing ERP from the dorsal anterior cingulate cortex.	n=32 mTBI veterans (n=17 mTBI+PTSD; n=15 mTBI only)	cross-sectional	Stop signal Task	Investigate inhibitory processing in patients with comorbid mTBI and PTSD using Event related potentials.	Patients with mTBI and comorbid PTSD showed increased N200 negativity during Stop Task compared to patients with mTBI only. Greater N200 negativity correlated to greater PTSD and stress symptom severity.	Self-report of mTBI that resulted in loss or alteration of consciousness of 20 min or less. TSI: not reported

Depue, 2014	Reduced amygdala volume is associated with deficits in inhibitory control: a voxel- and surface-based morphometric analysis of comorbid PTSD/mild TBI.	n=21 mTBI + PTSD; n=16 without mTBI or PTSD	cross-sectional	Barratt Impulsiveness Scale; Go/No-Go task	investigate anatomical differences in patients with mTBI and PTSD. Investigate if these differences correlate with measures of inhibitory control, self-report of impulsivity and symptoms of mTBI and PTSD.	Patients with mTBI+PTSD showed increased impulsivity and made more commission errors than controls. Errors of commission were related to volume in the left amygdala; increased errors of commission were predicted by decreased volume of the left amygdala in mTBI+PTSD patients.	Recruitment through fliers. The Ohio State University Traumatic Brain Injury Identification Method (OSU TBI-ID) structured clinical interview, which allows for interrogation of mTBI symptoms. Additional criteria for severity - mild and moderate - according to brain scan results, length of LOC or alteration of consciousness, PTA and GCS. TSI: not reported
James LM, 2014	Risk-taking behaviors and impulsivity among veterans with and without PTSD and mild TBI.	n= 234 veterans (control n= 82; PTSD n =69; mTBI n= 6; +PTSD, +mTBI n=77)	Cross-sectional	UPPS (Negative Urgency and Sensation Seeking scales)	Evaluate the relationship between impulsivity, risk-taking behaviors and PTSD, mTBI and PTSD +mTBI	Patients with PTSD+mTBI showed more Negative urgency than controls and than patients with mTBI. There were no group differences in Sensation Seeking scale.	The Brief Traumatic Brain Injury Screen, consistent with mTBI definition established by the American College of Rehabilitation Medicine. TSI: not reported
Stewart, 1999	Inhibitory control differences following mild head injury	n=42 mild head injury (MHI); n=42 controls (8.38 to 72.12 years)	Cross-sectional	Modified Stop Signal task	Investigate whether individuals who had experienced MHI would exhibit inhibitory control deficits.	Individuals with MHI presented significant slower reaction time on Stop Signal task compared to controls.	Participants that responded "once" or "more than once" to the question "have you ever had a head injury that resulted in loss of consciousness?" were classified as having MHI. TSI: not reported
<i>Moderate to severe TBI</i>							
Rigon, 2018	Facial-affect recognition deficit as a predictor of different aspects of social-communication impairment in traumatic brain injury	n=46 adults with chronic moderate to severe TBI and n=42 healthy comparison (HC) adults	Cross-sectional	LaTrobe Communication Questionnaire (LCQ), completed by patients and close others	To examine the relationship between facial affect recognition and different aspects of self- and proxy-reported social communication impairment following moderate-severe TBI	Multivariate regression analysis revealed that patients with higher Emotion Recognition Test (ERT) scores predicted self-reported problems with disinhibition/impulsivity and partner sensitivity. Also, lower ERT scores predicted higher problems with disinhibition/impulsivity and	TBI severity was assessed according to the Mayo Classification System. Participants were considered moderate-severe if only one of the four following criteria was met: (1) GCS<13, (2) positive acute CT findings or lesions visible on a chronic MRI, (3) LOC>30 minutes or PTA>24 hours,

						conversational effectiveness reported by others.	and (4) retrograde amnesia>24 hours. TSI: All participants were at least 6 months post injury (range 6 to 506 months).
Brenner, 2015	Executive functioning and suicidal behavior among veterans with and without a history of traumatic brain injury.	n=133 (no SA/no TBI=48; no SA/yes TBI=51; yes SA/no TBI =12; yes SA/yes TBI=22) moderate to severe TBI	cross-sectional	Iowa Gambling Test (IGT); Immediate Memory Test (IMT)	examine the relationship between executive dysfunction and suicide attempt history	The group with TBI and Suicide Attempt history showed worse performance on IGT; they were not able to learn and implement information over trials	The Ohio state University TBI identification method - structured clinical interview. Injury severity was defined by Department of Defense/Department of Veterans Affairs guidelines. TSI: not reported
Juengst, 2014	Exploratory associations with tumor necrosis factor-α, disinhibition and suicidal endorsement after traumatic brain injury.	n=74 moderate to severe TBI; n=15 controls	longitudinal	Frontal Systems Behavior Scale - Disinhibition subscale	Examine the relationship between TNF α , disinhibition and suicidal endorsement	Patients that endorsed suicidality showed significantly higher levels of disinhibition. Disinhibition at 12 months correlated negatively with acute serum TNF α . Disinhibition scores at 6 months correlated positively with chronic serum TNF α levels. Disinhibition at 6 months was a significant predictor of suicidal endorsement at both 6 and 12 months. Disinhibition at 12 months significantly predicted suicidal endorsement at 12 months.	patients recruited from a trauma center; GCS <12; CT scan compatible with TBI. TSI: 6 and 12 months post TBI
Fischer, 2014	Neural activation during response inhibition differentiates blast from mechanical causes of mild to moderate traumatic brain injury.	blast-related military TBI (n=21); military controls (n=22); non-blast civilian TBI (n=21); civilian controls (n=23) with orthopedic injuries	Cross-sectional	Stop Signal Task (SST)	Investigate if blast-related TBI has a differential impact on brain activation on response inhibition compared to TBI caused by mechanical forces	The military groups demonstrated worse performance than the civilians at Stop signal Task. There were no differences in performance at SST between TBI and controls, however there was a decreased activation at Default Mode Network in TBI groups during correct inhibitions. The civilian TBI group showed less activation than civilian controls in fMRI during SST inhibition failure and the military TBI group showed more activation than military control group.	TBI diagnosis was made from patient's self-report by trained interviewers. Blast-related injury with LOC or AOC or any period of PTA. No intracranial findings on brain scan; GCS between 9-15. TSI: 1 to 6 years post injury.

Rochat, 2013	How inhibition relates to impulsivity after moderate to severe traumatic brain injury.	n= 28 moderate to severe TBI, n=27 controls	cross-sectional	UPPS; Stop-signal test	investigate impulsivity levels of patients with moderate to severe TBI retrospectively compared to preinjury condition, compare TBI patients and matched healthy controls in two inhibitions mechanisms and examine the relationship between inhibition performance and impulsivity in TBI patients.	There was a significant increase in urgency, lack of perseverance and lack of premeditation and a significant decrease in sensation seeking compared to preinjury levels in patients with TBI. TBI patients presented worse response inhibition and resistance to proactive interference compared to controls. Urgency significantly correlated to prepotent response inhibition in patients with TBI.	Patients were prospectively recruited from a database of a Hospital. Severity was measured by PTA duration, GCS or coma length where available. TSI: 5 to 110 months post-injury (mean 33.4).
Wood, 2013	Decision making after traumatic brain injury: a temporal discounting paradigm.	n= 51 moderate to severe TBI; n= 51 healthy controls	cross-sectional, case-control design	Barratt Impulsiveness Scale (BIS-II); Temporal discounting paradigm	Investigate the impact of TBI on temporal discounting compared to controls; Examine the influence of intelligence and impulsivity across groups; investigate the relationship between temporal discounting and neuropsychological performance; determine if mood influences temporal discounting and if performance on discounting task was related to ratings of executive functions in everyday life.	TBI patients were significantly more impulsive than age-matched control group, with greater scores on BIS. There was a significant association between temporal discounting task and total BIS score and attention subscale score. TBI patients discounted more than controls on Temporal discounting paradigm.	Symptomatic TBI patients (executive problems) were recruited from a tertiary head injury clinic. Severity was determined by GCS at hospital admission and length of PTA obtained retrospectively. TSI: 1 to 7.3 years post TBI.

Rochat, 2010	Assessment of impulsivity after moderate to severe traumatic brain injury.	n=82 moderate to severe TBI and their relatives	cross-sectional	UPPS Impulsive Behavior Scale - Short version	To develop and validate a short questionnaire assessing four dimensions of impulsivity in patients with TBI.	TBI patients showed significant increases in urgency, lack of premeditation and lack of perseverance and a significant decrease in sensation seeking when compared from pre- to post- injury according to informant ratings. According to patients' report, there were significant increases in urgency and lack of perseverance, decrease in sensation seeking and no changes in lack of premeditation.	diagnosis of TBI (Mazaux & Joseph, 2000 - article in french); PTA through self-report, medical report or relative's report. TSI: 5 to 283 months.
Greve, 2001	Personality and neurocognitive correlates of impulsive aggression in long-term survivors of severe traumatic brain injury.	n= 45 severe TBI	Cross-sectional	Barratt Impulsiveness Scale - BIS 11, Eysenck Personality Questionnaire	Characterize TBI patients who are an aggression risk and investigate whether patients with impulsive aggression show personality style and neurocognitive performance similar to other impulsive aggressive groups.	The IA group was significantly more impulsive in BIS total and BIS non planning than TBI control group.	Patients were recruited from a residential brain injury rehabilitation facility. Length of coma. TSI: controls - mean of 12 years (sd 6.32); IA - mean of 10.6 years (sd 6.32)
<i>Penetrating TBI</i>							
McDonald, 2017	Networks underlying trait impulsivity: Evidence from voxel-based lesion-symptom mapping.	n=131 (focal penetrating TBI)	Cross-sectional	Delis-Kaplan Executive function System (D-KEFS); Frontal systems Behavioral Scale (FrSBe); Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)	Determine the extent to which impulsivity and its components share a common network	Global impulsivity was related to multiple areas in bilateral prefrontal cortex, left superior, middle and inferior temporal gyrus and left hippocampus. Left prefrontal cortex associated with motor impulsivity	Veterans from the Vietnam Head Injury Study. Medical records, CT scan data. TSI: 33-39 years post injury

<p>Knutson, 2015</p>	<p>Areas of Brain Damage Underlying Increased Reports of Behavioral Disinhibition.</p>	<p>n=177 penetrating TBI</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Neuropsychiatric Inventory</p>	<p>Investigate Behavioral Disinhibition in patients with pTBI and investigate the brain regions responsible for behavioral inhibition</p>	<p>19% of TBI patients had behavioral disinhibition, as rated by their caregivers. Disinhibition was associated to lower post-injury intelligence. Disinhibition was associated to lesions in right orbitofrontal cortex, bilateral insula, right temporal lobe, left frontal, precentral and postcentral regions, and bilateral gyrus rectus, according to Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping analysis.</p>	<p>Patients were recruited from The Caveness Vietnam Head Injury Study registry. No diagnosis criteria for TBI were reported. TSI: 33-39 years post injury.</p>
<p><i>Mixed TBI severities or not specified</i></p>							
<p>Kois, 2018</p>	<p>Neuropsychological correlates of self-reported impulsivity and informant-reported maladaptive behaviour among veterans with posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury history</p>	<p>n=116 veterans with TBI history and PTSD</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Stroop test (D-KEFS) and BIS-11</p>	<p>investigate whether neuropsychological performance could predict self-report impulsivity and informant report of maladaptive behavior in veterans with TBI history and PTSD</p>	<p>Average BIS-11 scores were of 71.09 (sd 12.73). Poorer performance on Trail Making Task letter sequencing was associated to high scores on BIS-11. High scores of PTSD symptom severity was significantly associated to higher scores on BIS-11. Stroop task scores (color and words) were negatively associated to BIS-11 scores. PTSD Symptom scores and Trail making task score significantly predicted BIS-11 scores in a regression model analysis.</p>	<p>Participants were interviewed through the Clinical Practice Guidelines of the Department of Veteran Affairs and Department of Defense. The average number of TBI was 2.63 (sd1.24). TSI: not reported</p>
<p>Lewis, 2017</p>	<p>Systematic behavioral observation of executive performance after brain injury</p>	<p>Study 1 – n=10 TBI participants. Study 2 – n= 27 people with TBI and 16 healthy controls.</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>European brain injury questionnaire - EBIQ (includes impulsivity symptoms). Functional Task (cooking).</p>	<p>Study 1 – to develop a reliable method of quantifying cognitive activity limitations, using systematic behavioral observation of an everyday task. Study 2 – to compare the performance of people with TBI on the functional measure to their performance on both measures of cognitive impairments and self-reports and family member reports. To compare the performance of people with TBI to people without on the functional task.</p>	<p>Impulsivity score from the functional cooking task correlated positively with DKEFS Sorting task scores and Tower test total score. The control group performed significantly better than the TBI group on Impulsivity, Error Detection and Time Management on the Functional Task. Participants with TBI reported significantly more difficulties on all of the subscales of the EBIQ than controls, including in impulsivity domain. A multiple regression analysis found that gender and group (TBI) were associated to impulsivity and error detection on the Functional task. EBIQ Impulsivity scores correlated negatively to</p>	<p>Did not specify diagnosis criteria. TSI: mean of 5.9 years (sd 7.4)</p>

						Impulsivity score from the functional task.	
Pearce, 2016	Inhibitory control and traumatic brain injury: The association between executive control processes and social communication deficits	n= 14 TBI patients	cross-sectional	Hayling Sentence Completion Test (HSCT) and La Trobe Communication Questionnaire (LCQ)	To examine whether executive impairments in inhibitory control are correlated with social communication difficulties that reflect poor inhibition following TBI.	Part B error scores and B-A latencies from HSCT accounted for 51% of the variability in LCQ Inhibitory Control Factor scores. However, only the B-A latency score on the HSCT was a significant regression coefficient.	No diagnosis criteria specified. TSI: ranged from 3 months to 34 years, 5 months (M = 83.50, SD = 130.78 months)
Kochhann, 2014	Primary and secondary executive function deficits following TBI: analysis of dissociations	n=81 TBI	Cross-sectional	Hayling Test	To investigate the associations and dissociations between deficits in episodic memory and executive function in patients following TBI.	33 patients (40.7%) presented deficit on Hayling part B. There were significant associations and dissociations between deficits at Hayling Test time part B and Learning over trials of Rey Auditory verbal learning test and between deficits on time of parts A and B of Hayling Test. Associations of deficits in executive function and episodic memory were more common than dissociations.	TBI patients recruited from hospital with TBI diagnosis - GCS at admission, LOC and PTA duration, only closed injuries were included. TSI: not reported
Fonseca, 2012	Neuropsychological assessment of executive functions in traumatic brain injury: hot and cold components	n=16 TBI; n=16 healthy controls	Cross-sectional	Hayling Test	To investigate differences in decision making between patients with TBI and controls and to identify dissociations between frequencies of deficits in executive functions (decision making and inhibition).	TBI patients were significantly slower than controls in the measure that reflects inhibitory control on Hayling Test	TBI patients were identified through outpatient records from hospitals. TBI diagnosis criteria not reported. TSI: 1 to 50 months post injury
Homaifar, 2012	Traumatic brain injury, executive functioning, and suicidal behavior: a brief report.	n=47 (n=18 TBI+, AS+; n=29 TBI+, AS)	cross-sectional	Immediate and Delayed Memory Test (IMT/DMT); Iowa Gambling Task	Explore the relationship between executive dysfunction and Suicide Attempt in a veteran TBI population	There was no difference between groups in Immediate and Delayed Memory Test commission errors or performance on IGT.	Diagnosis of TBI - structured interview using Center for Control Disease criteria and injury severity was determined by Department of Veterans Affairs and Department of Defense (2009). TSI: 1 to 63 years post TBI (mean 23.5y)

<p>Bonnelle, 2012</p>	<p>Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury.</p>	<p>n=57 TBI; n=25 healthy controls (fMRI); n=30 healthy controls (DTI)</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Stop-signal test</p>	<p>Investigate whether damage to connections between the nodes of Salience Network predicts abnormalities in the pattern of brain activation and behavioral performance on Stop Signal Test.</p>	<p>TBI patients showed impaired inhibition and slower reaction times. During stop, patients showed less deactivation in parts of Default Mode Network when compared to controls. It was associated to impaired inhibition.</p>	<p>TBI patients with persistent neurological problems. Mayo classification system for TBI severity (LOC, PTA, GCS and initial neuroimaging). TSI: 2 to 96 months post injury.</p>
<p>Yurgelun-Todd, 2011</p>	<p>Neuroimaging correlates of traumatic brain injury and suicidal behavior.</p>	<p>n=15 TBI; n= 17 controls</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Barratt Impulsivity Scale (BIS)</p>	<p>Examine the relationship between the integrity of major frontal white matter systems on measures of impulsivity and suicidality in veterans with TBI.</p>	<p>Patients with TBI showed higher scores in BIS attention subscale and BIS total, reflecting higher impulsivity levels. Measures of fractional anisotropy of total cingulum correlated positively with BIS total score and BIS attention subscale; right cingulum correlated positively with BIS total score; right genu correlated positively with BIS total score, BIS attention subscale and BIS non-planning subscale. Suicidal ideation correlated positively with BIS total, BIS attention subscale, BIS non-planning subscale and BIS motor subscale.</p>	<p>The Ohio State University TBI Identification Method (OSU-TBI). Length of LOC defined the TBI severity. TSI: from the first TBI 48 to 456 months.</p>
<p>Newcombe, 2011</p>	<p>Parcellating the neuroanatomical basis of impaired decision-making in traumatic brain injury.</p>	<p>n=42 TBI; n=18 controls (for tests), n=38 controls (for neuroimaging)</p>	<p>cross-sectional</p>	<p>Cambridge Gambling Task</p>	<p>Investigate decision making and risk-taking behavior in TBI patients using the Cambridge Gambling Task and comparing to imaging findings on diffusion tensor magnetic resonance imaging.</p>	<p>TBI patients exhibited a preference for early bets, resulting in higher impulsivity index. Increased impulsivity was associated with increasing apparent diffusion coefficient in the orbitofrontal cortex, insular cortex and caudate bilaterally.</p>	<p>Patients with no significant focal lesions were recruited from a larger cohort. GCS range: 3-15. TSI: 171 to 1437 days post injury.</p>

<p>Zimmermann, 2011</p>	<p>Pragmatic and executive functions in traumatic brain injury and right brain damage: An exploratory comparative study</p>	<p>n=7 TBI and n=7 right brain damaged (RBD)</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Trail Making Test, Hayling Test</p>	<p>To describe the frequency of pragmatic and executive deficits in RBD and in TBI patients, and to verify possible dissociations between pragmatic and executive functions in these two groups.</p>	<p>TBI individuals exhibited a general profile of below average performance in executive functions including inhibition, working memory, initiation, planning and switching regarding to the tests' normative data. Up to 29% presented deficits. TBI patients showed a wider spread pattern of pragmatic deficits.</p>	<p>All patients were recruited from outpatient records of hospitals in Porto Alegre, Brazil. No diagnosis criteria for TBI were mentioned. TSI: Subjects were evaluated at least one-month post-onset. Range: 3 to 90 months post TBI.</p>
<p>McHugh, 2008</p>	<p>Using a temporal discounting paradigm to measure decision-making and impulsivity following traumatic brain injury: a pilot study.</p>	<p>n=34 TBI; n=34 controls</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>The Barratt Impulsivity Scale (BIS); Temporal discounting paradigm</p>	<p>to investigate decision making and impulsivity in patients with TBI and controls using a temporal discounting paradigm and a standardized questionnaire for impulsivity</p>	<p>TBI patients were significantly more impulsive than controls measured by BIS. Higher levels of impulsivity were related to greater discounting of the larger later reward.</p>	<p>consecutive series of referrals from the Tertiary Head Injury Clinic at Swansea University; severity was based upon GCS recorded at hospital admission. TSI: mean 2.75 years (sd 1.25y)</p>
<p>Votruba, 2008</p>	<p>Impulsivity and traumatic brain injury: the relations among behavioral observation, performance measures, and rating scales.</p>	<p>n=40 TBI (GCS 3-15; mean 9.5, sd: 3.9)</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Impulsivity Rating Scale (IRS); Agitated Behavior Scale (ABS); Barratt Impulsivity Scale (BIS); Stroop Color and Word test; Part B of Trail Making Test (TMT-B); Go-No go Task; Stop-signal test</p>	<p>Evaluate the nature of impulsivity among TBI patients through simultaneous use of direct behavior observation, self-report and informant rating scales and performance measures.</p>	<p>Behavioral observation index (BO) of verbal impulsive behaviors showed moderate to strong relation to IRS and ABS, and to TMT B. BO of motor impulsive behaviors showed moderate to strong correlations to performance measures. There was a convergence between performance measures of impulsivity, ranging from moderate to strong correlations. BIS scale did not associate with performance measures. On regression analysis, the IRS was the only significant predictor of verbal impulsive behaviors, and the TMT B was the only significant predictor for motor impulsive behaviors.</p>	<p>TBI patients who were hospitalized in a rehabilitation hospital. GCS at hospital admission. TSI: not reported</p>
<p><i>Other studies</i></p>							

Ioachimescu, 2015	Growth hormone deficiency after mild combat-related traumatic brain injury.	n=20 mTBI veterans (males)	Cross-sectional	Stroop Color-Word Interference Test from the Delis Kaplan Executive Function System	Determine the prevalence of Growth hormone deficiency in veterans with TBI and its association with cognitive and psychosocial dysfunction.	Patients with TBI and Growth Hormone Deficiency (GHD) showed worse measures of inhibitory control when compared to those without GHD.	Mild TBI was defined by LOC/PTA/mental state alteration up to an hour and no abnormalities on CT scans. The diagnosis was made by the TBI clinic providers following Department of Defense and VA criteria. TSI: 8 to 72 months post TBI
Chen, 2012	Working memory in patients with mild traumatic brain injury: functional MR imaging analysis.	n=20 mTBI; n=18 controls	Prospective, cross-sectional	Continuous Performance Test (CPT)	Analyze brain activation patterns in response to tests of working memory in patients after mTBI.	There were no differences between groups among commission errors in CPT.	Patients were recruited from Hospitals. MTBI was established by the American Congress of Rehabilitative Medicine criteria. TSI: <1 month and 6 weeks later.
Struchen, 2008	Perceptions of communication abilities for persons with traumatic brain injury: validity of the La Trobe Communication Questionnaire.	n=80 TBI; n=80 controls	Cross-sectional	La Trobe Communication Questionnaire (Disinhibition/impulsivity scale)	one of the main objectives was to investigate discriminant validity between self-ratings of TBI patients and controls on total scale and subscales	there were no differences between patients and control in disinhibition/impulsivity scale of La Trobe Communication Questionnaire	Diagnosis of TBI resulting in hospital admission between 8 to 24 hours post-injury; Patients consecutively admitted in a level 1 trauma center. GSC mean 9.06 (sd 4.5), range 3-15. TSI: at least 6 months post-injury
O'Keefe, 2007	Characterising error-awareness of attentional lapses and inhibitory control failures in patients with traumatic brain injury.	n= 18 TBI; n=18 controls	Cross-sectional	Go No-go tasks; Frontal systems behavioral rating scale (FrSBe)	Investigate online error monitoring in patients with TBI	TBI patients made significantly more commission errors than controls on all go-no go tasks. TBI patients presented significantly more frontal symptoms than controls, as reported by patient's significant others on FrSBe.	TBI patients were recruited from a rehabilitation hospital. PTA length (medical records) and GCS (where available). TSI: mean of 38.6 (sd 26.97) - data not provided for all participants.

<p>Dyer, 2006</p>	<p>Aggression after traumatic brain injury: analysing socially desirable responses and the nature of aggressive traits.</p>	<p>n=69 (n=24 TBI; n=21 spinal cord injury; n=24 uninjured)</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Barratt Impulsiveness Scale - Version 11</p>	<p>To compare patients with TBI with controls on sub-types of aggression and explore the role of social desirability.</p>	<p>TBI group had higher levels of impulsivity than patients with spinal cord injury and uninjured individuals. Impulsivity measure in TBI group correlated positively with total aggression scale. Impulsivity was one of the factors that predicted significantly self-rated total aggression, accounting for 13% of the variance.</p>	<p>medical history of TBI; any insult to the brain verified by CT scan that was caused by mechanical forces. GCS. TSI: mean of 1036 days post injury</p>
<p>Burg, 1995</p>	<p>Performance data for traumatic brain-injured subjects on the Gordon Diagnostic System (GDS) tests of attention.</p>	<p>n=29 TBI; n=25 controls</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Gordon Diagnostic System (Standard Delayed Task and Vigilance and Distractibility tasks), Stroop color-word interference task</p>	<p>To provide performance data of controls and patients with TBI at Gordon Diagnostic System and compare to performance on other attention tests</p>	<p>TBI patients performed significantly worse than controls on tasks of Vigilance and Distractibility from The Gordon Diagnostic System. There was no difference in performance between groups on Standard Delayed Task.</p>	<p>Patient's report. Coma and PTA (self-report or medical record). TSI: mean of 4.5 years post injury (sd 7.5 years). Range 1 month to 27 years.</p>
<p>Arcia, 1994</p>	<p>Neurobehavioural performance of adults with closed-head injury, adults with attention deficit, and controls.</p>	<p>n=26 minor to moderate CHI; n=23 ADD; n=25 controls</p>	<p>Cross-sectional</p>	<p>Continuous Performance Task - CPT (5 min)</p>	<p>Examine the neurobehavioral performance of patients with CHI, patients with ADD and normal controls in the areas of simple motor response, response speed and attention, complex perceptual-motor performance, and memory and learning</p>	<p>CHI patients were significantly slower and presented significantly more errors on CPT than controls</p>	<p>Personal history of closed head injury and review of accident/medical records. Record of brief period of LOC or post-traumatic confusion. TSI: mean of 0.85 years (sd 0.80)</p>

Supplementary table: Main instruments used to assess impulsivity in Traumatic Brain Injury

Instruments	Objective	Studies (Author, year)
<i>Stroop Task</i>	It is a measure of interference control. The participant must inhibit an automatic/prepotent response to execute a less familiar one. According to Strauss et al. (2006), Stroop’s original version consisted of three white cards, each one containing 10 rows of five items. The test is applied in four stages. In Stage 1, subject is required to read color names (blue, green, red, brown, purple) printed in black. In Stage 2, subject must read the same color names (blue, green, red, brown, purple) printed in colored ink (blue, green, red, yellow), ignoring the color of the print (the printed color is not congruent to the color name). In Stage 3, subject names the color of squares (blue, green, red, brown, purple). And in Stage 4, card 2 is brought back and subject must name the color in which the color names are printed and disregard their verbal content. It is observed an increase of time in this last condition, which is named color-word interference. There are several versions of this task, which differs mainly in colors, numbers of cards and number of items used (Strauss et al, 2006).	Stafford, 2020; Kois, 2018; Xu, 2017; Seidl, 2015; McDonald, 2017; Ioachimescu, 2015; Votruba, 2008
<i>Stop Signal Task:</i>	This task is an experimental measure of response inhibition, in which the subject must respond to a “go stimulus”, most of the time in a computerized version.	Shen, 2020; Shu, 2014; Fisher, 2014; RoCHAT, 2013; Bonnelle, 2012;

	However, from time to time, the stimulus is followed by a stop-signal and the subject must withhold the response (Verbruggen & Logan, 2008).	Votruba, 2008; Stewart, 1999.
The Barratt Impulsiveness Scale (BIS):	It is a self-report measure of impulsivity, which contains 30 items that are rated according to frequency and intensity of behaviors. It measures impulsivity as a multidimensional construct, which is composed by 3 aspects: attentional impulsivity, motor impulsivity and non-planning impulsivity (Patton et al, 1995). The BIS is the most used self-report measure for impulsivity (Stanford et al, 2009).	Kois, 2018; McDonald, 2017; Seidl, 2015; Depue, 2014; Wood, 2013; Yurgelun-Todd, 2011; McHugh, 2008; Votruba, 2008; Dyer, 2006; Greve, 2001.

References

- Araújo, M. M. M.-D., L.F.; Rocha, F.L. (2009). Impulsiveness and traffic accidents. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 36(2), 60-68. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832009000200004>
- Arcia, E., & Gualtieri, C. T. (1994). Neurobehavioural performance of adults with closed-head injury, adults with attention deficit, and controls. *Brain Inj*, 8(5), 395-404. <https://doi.org/10.3109/02699059409150991>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci*, 18(4), 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol*, 108, 44-79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Barker-Collo, S., Theadom, A., Jones, K., Starkey, N., Kahan, M., & Feigin, V. (2018). Depression and anxiety across the first 4 years after mild traumatic brain injury: findings from a community-based study. *Brain Inj*, 32(13-14), 1651-1658. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1540797>
- Belanger, H. G., & Vanderploeg, R. D. (2005). The neuropsychological impact of sports-related concussion: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*, 11(4), 345-357. <https://doi.org/10.1017/s1355617705050411>
- Bettcher, B. M., Mungas, D., Patel, N., Eloffson, J., Dutt, S., Wynn, M., Watson, C. L., Stephens, M., Walsh, C. M., & Kramer, J. H. (2016). Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures. *Neuropsychologia*, 85, 100-109. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.001>
- Bjork, J. M., Burroughs, T. K., Franke, L. M., Pickett, T. C., Johns, S. E., Moeller, F. G., & Walker, W. C. (2016). Laboratory impulsivity and depression in blast-exposed military personnel with post-concussion syndrome. *Psychiatry Res*, 246, 321-325. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.008>
- Bjork, J. M., Burroughs, T. K., Franke, L. M., Pickett, T. C., Johns, S. E., Moeller, F. G., & Walker, W. C. (2017). Rapid-Response Impulsivity Predicts Depression and Posttraumatic Stress Disorder Symptomatology at 1-Year Follow-Up in Blast-Exposed Service Members. *Arch Phys Med Rehabil*, 98(8), 1646-1651 e1641. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.03.022>
- Bonnelle, V., Ham, T. E., Leech, R., Kinnunen, K. M., Mehta, M. A., Greenwood, R. J., & Sharp, D. J. (2012). Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(12), 4690-4695. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113455109>
- Brenner, L. A., Bahraini, N., Homaifar, B. Y., Monteith, L. L., Nagamoto, H., Dorsey-Holliman, B., & Forster, J. E. (2015). Executive functioning and suicidal behavior among veterans with and without a history of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 96(8), 1411-1418. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.04.010>
- Burg, J. S., Burchright, R. G., & Donovan, P. J. (1995). Performance data for traumatic brain-injured subjects on the Gordon Diagnostic System (GDS) tests of attention. *Brain Inj*, 9(4), 395-403. <https://doi.org/10.3109/02699059509005779>

- Chamorro, J., Bernardi, S., Potenza, M. N., Grant, J. E., Marsh, R., Wang, S., & Blanco, C. (2012). Impulsivity in the general population: a national study. *J Psychiatr Res*, *46*(8), 994-1001. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.023>
- Chen, C. J., Wu, C. H., Liao, Y. P., Hsu, H. L., Tseng, Y. C., Liu, H. L., & Chiu, W. T. (2012). Working memory in patients with mild traumatic brain injury: functional MR imaging analysis. *Radiology*, *264*(3), 844-851. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112154>
- Contractor, A. A., Caldas, S., Weiss, N. H., & Armour, C. (2018). Examination of the heterogeneity in PTSD and impulsivity facets: A latent profile analysis. *Pers Individ Dif*, *125*, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.12.022>
- Cyders, M. A. (2012). The relationship between self-report and lab task conceptualizations of impulsivity [Brief Report]. *Journal of Research in Personality*, *46*, 121-124. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2011.11.005>
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron*, *69*(4), 680-694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
- Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2017). Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat Rev Neurosci*, *18*(3), 158-171. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.8>
- Depue, B. E., Olson-Madden, J. H., Smolker, H. R., Rajamani, M., Brenner, L. A., & Banich, M. T. (2014). Reduced amygdala volume is associated with deficits in inhibitory control: a voxel- and surface-based morphometric analysis of comorbid PTSD/mild TBI. *Biomed Res Int*, *2014*, 691505. <https://doi.org/10.1155/2014/691505>
- Dimoska-Di Marco, A., McDonald, S., Kelly, M., Tate, R., & Johnstone, S. (2011). A meta-analysis of response inhibition and Stroop interference control deficits in adults with traumatic brain injury (TBI). *J Clin Exp Neuropsychol*, *33*(4), 471-485. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.533158>
- Dyer, K. F., Bell, R., McCann, J., & Rauch, R. (2006). Aggression after traumatic brain injury: analysing socially desirable responses and the nature of aggressive traits. *Brain Inj*, *20*(11), 1163-1173. <https://doi.org/10.1080/02699050601049312>
- Eierud, C., Craddock, R. C., Fletcher, S., Aulakh, M., King-Casas, B., Kuehl, D., & LaConte, S. M. (2014). Neuroimaging after mild traumatic brain injury: review and meta-analysis. *Neuroimage Clin*, *4*, 283-294. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.12.009>
- Farr, O. M., Hu, S., Zhang, S., & Li, C. S. (2012). Decreased saliency processing as a neural measure of Barratt impulsivity in healthy adults. *Neuroimage*, *63*(3), 1070-1077. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.07.049>
- Fischer, B. L., Parsons, M., Durgerian, S., Reece, C., Mourany, L., Lowe, M. J., Beall, E. B., Koenig, K. A., Jones, S. E., Newsome, M. R., Scheibel, R. S., Wilde, E. A., Troyanskaya, M., Merkley, T. L., Walker, M., Levin, H. S., & Rao, S. M. (2014). Neural activation during response inhibition differentiates blast from mechanical causes of mild to moderate traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, *31*(2), 169-179. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.2877>
- Fonseca, R. P. Z., N.; Cotrena, C.; Cardoso, C.; Kristensen, C.H.; Grassi-Oliveira, R. (2012). Neuropsychological assessment of executive functions in traumatic brain injury: hot and cold components. *Psychology & Neuroscience*, *5*(2), 183-190. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2012.2.08>

- Garavan, H., Hester, R., Murphy, K., Fassbender, C., & Kelly, C. (2006). Individual differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control. *Brain Res*, *1105*(1), 130-142. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.03.029>
- Greve, K. W., Sherwin, E., Stanford, M. S., Mathias, C., Love, J., & Ramzinski, P. (2001). Personality and neurocognitive correlates of impulsive aggression in long-term survivors of severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, *15*(3), 255-262. <https://doi.org/10.1080/026990501300005695>
- Hammond, F. M., Corrigan, J. D., Ketchum, J. M., Malec, J. F., Dams-O'Connor, K., Hart, T., Novack, T. A., Bogner, J., Dahdah, M. N., & Whiteneck, G. G. (2019). Prevalence of Medical and Psychiatric Comorbidities Following Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*, *34*(4), E1-E10. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000465>
- Hampshire, A., & Sharp, D. J. (2015). Contrasting network and modular perspectives on inhibitory control. *Trends Cogn Sci*, *19*(8), 445-452. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.06.006>
- Hollander, E., & Rosen, J. (2000). Impulsivity. *J Psychopharmacol*, *14*(2 Suppl 1), S39-44. <https://doi.org/10.1177/02698811000142S106>
- Homaifar, B. Y., Brenner, L. A., Forster, J. E., & Nagamoto, H. (2012). Traumatic brain injury, executive functioning, and suicidal behavior: a brief report. *Rehabil Psychol*, *57*(4), 337-341. <https://doi.org/10.1037/a0030480>
- Ioachimescu, A. G., Hampstead, B. M., Moore, A., Burgess, E., & Phillips, L. S. (2015). Growth hormone deficiency after mild combat-related traumatic brain injury. *Pituitary*, *18*(4), 535-541. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0606-5>
- Iverson, G. L., Gardner, A. J., Terry, D. P., Ponsford, J. L., Sills, A. K., Broshek, D. K., & Solomon, G. S. (2017). Predictors of clinical recovery from concussion: a systematic review. *Br J Sports Med*, *51*(12), 941-948. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097729>
- James, L. M., Strom, T. Q., & Leskela, J. (2014). Risk-taking behaviors and impulsivity among veterans with and without PTSD and mild TBI. *Mil Med*, *179*(4), 357-363. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00241>
- Juengst, S. B., Kumar, R. G., Arenth, P. M., & Wagner, A. K. (2014). Exploratory associations with tumor necrosis factor-alpha, disinhibition and suicidal endorsement after traumatic brain injury. *Brain Behav Immun*, *41*, 134-143. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.05.020>
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., & Garcia-Barrera, M. A. (2014). The neuropsychological outcomes of concussion: a systematic review of meta-analyses on the cognitive sequelae of mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*, *28*(3), 321-336. <https://doi.org/10.1037/neu0000037>
- Killgore, W. D. S., Singh, P., Kipman, M., Pisner, D., Fridman, A., & Weber, M. (2016). Gray matter volume and executive functioning correlate with time since injury following mild traumatic brain injury. *Neurosci Lett*, *612*, 238-244. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.12.033>
- Knutson, K. M., Dal Monte, O., Schintu, S., Wassermann, E. M., Raymont, V., Grafman, J., & Krueger, F. (2015). Areas of Brain Damage Underlying Increased Reports of Behavioral Disinhibition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *27*(3), 193-198. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14060126>
- Kochhann, R. P., N.; Branco, L.D.; Cotrena, C; Cardoso, C. O.; Holtz, M.R. et al. (2014). Primary and secondary executive function deficits following TBI: analysis of dissociations. *Interação em Psicologia*, *18*(3), 309-317. <https://doi.org/10.5380/psi.v18i3.35456>

- Kois, L. E., Blakey, S. M., Gardner, B. O., McNally, M. R., Johnson, J. L., Hamer, R. M., & Elbogen, E. B. (2018). Neuropsychological correlates of self-reported impulsivity and informant-reported maladaptive behaviour among veterans with posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury history. *Brain Inj*, 32(12), 1484-1491. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1497205>
- Lewis, M. W., Babbage, D. R., & Leathem, J. M. (2017). Systematic behavioural observation of executive performance after brain injury. *Brain Inj*, 31(5), 639-648. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1283535>
- Ma, H. P., Chen, P. S., Wong, C. S., Chang, C. F., Ou, J. C., Tsai, Y. R., Chiu, W. T., Tsai, S. H., Liao, K. H., Chiang, Y. H., Wang, J. Y., Chen, K. Y., & Wu, J. C. (2019). Psychometric Evaluation of Anxiety, Depression, and Sleep Quality after a Mild Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Study. *Behav Neurol*, 2019, 4364592. <https://doi.org/10.1155/2019/4364592>
- Maas, A. I. R., Menon, D. K., Adelson, P. D., Andelic, N., Bell, M. J., Belli, A., Bragge, P., Brazinova, A., Buki, A., Chesnut, R. M., Citerio, G., Coburn, M., Cooper, D. J., Crowder, A. T., Czeiter, E., Czosnyka, M., Diaz-Arrastia, R., Dreier, J. P., Duhaime, A. C., Ercole, A., van Essen, T. A., Feigin, V. L., Gao, G., Giacino, J., Gonzalez-Lara, L. E., Gruen, R. L., Gupta, D., Hartings, J. A., Hill, S., Jiang, J. Y., Ketharanathan, N., Kompanje, E. J. O., Lanyon, L., Laureys, S., Lecky, F., Levin, H., Lingsma, H. F., Maegele, M., Majdan, M., Manley, G., Marsteller, J., Mascia, L., McFadyen, C., Mondello, S., Newcombe, V., Palotie, A., Parizel, P. M., Peul, W., Piercy, J., Polinder, S., Puybasset, L., Rasmussen, T. E., Rossaint, R., Smielewski, P., Soderberg, J., Stanworth, S. J., Stein, M. B., von Steinbuchel, N., Stewart, W., Steyerberg, E. W., Stocchetti, N., Synnot, A., Te Ao, B., Tenovuo, O., Theadom, A., Tibboel, D., Videtta, W., Wang, K. K. W., Williams, W. H., Wilson, L., Yaffe, K., In, T. P., & Investigators. (2017). Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*, 16(12), 987-1048. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30371-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30371-X)
- MacKillop, J., Weafer, J., J, C. G., Oshri, A., Palmer, A., & de Wit, H. (2016). The latent structure of impulsivity: impulsive choice, impulsive action, and impulsive personality traits. *Psychopharmacology (Berl)*, 233(18), 3361-3370. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4372-0>
- McAllister, T. W. (2008). Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: evaluation and management. *World Psychiatry*, 7(1), 3-10. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00139.x>
- McCrea, M., Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Barr, W., Randolph, C., Cantu, R. C., Onate, J. A., Yang, J., & Kelly, J. P. (2003). Acute effects and recovery time following concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *JAMA*, 290(19), 2556-2563. <https://doi.org/10.1001/jama.290.19.2556>
- McDonald, V., Hauner, K. K., Chau, A., Krueger, F., & Grafman, J. (2017). Networks underlying trait impulsivity: Evidence from voxel-based lesion-symptom mapping. *Hum Brain Mapp*, 38(2), 656-665. <https://doi.org/10.1002/hbm.23406>
- McHugh, L., & Wood, R. L. (2008). Using a temporal discounting paradigm to measure decision-making and impulsivity following traumatic brain injury: a pilot study. *Brain Inj*, 22(9), 715-721. <https://doi.org/10.1080/02699050802263027>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1783-1793. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med*, 3(3), e123-130.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21603045>
- Moustafa, A. A., Tindle, R., Frydecka, D., & Misiak, B. (2017). Impulsivity and its relationship with anxiety, depression and stress. *Compr Psychiatry*, 74, 173-179.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.01.013>
- Netto, L. R., Pereira, J. L., Nogueira, J. F., Cavalcanti-Ribeiro, P., Santana, R. C., Teles, C. A., Koenen, K. C., Trauma, Anxiety Disorders Study Group, U., & Quarantini, L. C. (2016). Impulsivity is relevant for trauma exposure and PTSD symptoms in a non-clinical population. *Psychiatry Res*, 239, 204-211.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.03.027>
- Newcombe, V. F., Outtrim, J. G., Chatfield, D. A., Manktelow, A., Hutchinson, P. J., Coles, J. P., Williams, G. B., Sahakian, B. J., & Menon, D. K. (2011). Parcellating the neuroanatomical basis of impaired decision-making in traumatic brain injury. *Brain*, 134(Pt 3), 759-768. <https://doi.org/10.1093/brain/awq388>
- O'Keefe, F. M., Dockree, P. M., Moloney, P., Carton, S., & Robertson, I. H. (2007). Characterising error-awareness of attentional lapses and inhibitory control failures in patients with traumatic brain injury. *Exp Brain Res*, 180(1), 59-67.
<https://doi.org/10.1007/s00221-006-0832-9>
- Ozga, J. E., Povroznik, J. M., Engler-Chiurazzi, E. B., & Vonder Haar, C. (2018). Executive (dys)function after traumatic brain injury: special considerations for behavioral pharmacology. *Behav Pharmacol*, 29(7), 617-637.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000430>
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, 51(6), 768-774.
[https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1)
- Pearce, B., Cartwright, J., Cocks, N., & Whitworth, A. (2016). Inhibitory control and traumatic brain injury: The association between executive control processes and social communication deficits. *Brain Inj*, 30(13-14), 1708-1717.
<https://doi.org/10.1080/02699052.2016.1202450>
- Pereira, N. H., M.; Hermes Pereira, A.; Bresolin, A.P.; Zimmermann, N.; Fonseca, R. (2016). Frequency of neuropsychological deficits after traumatic brain injury. *Acta Colombiana de Psicología*, 19(2), 105-115. <https://doi.org/10.14718/acP.2016.19.2.6>
- Rebetz, M. M. L., Rochat, L., Ghisletta, P., Walder, B., & Van der Linden, M. (2015). Association between impulsivity, emotional/behavioural hyperactivation and functional outcome one year after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 29(10), 1175-1181. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1035326>
- Reynolds, B. O., A; Richards, JB; de Wit, H. (2006). Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. *Personality and Individual Differences*, 40, 305-315.
- Rigon, A., Turkstra, L. S., Mutlu, B., & Duff, M. C. (2018). Facial-affect recognition deficit as a predictor of different aspects of social-communication impairment in traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 32(4), 476-483.
<https://doi.org/10.1037/neu0000368>
- Rochat, L., Beni, C., Annoni, J. M., Vuadens, P., & Van der Linden, M. (2013). How inhibition relates to impulsivity after moderate to severe traumatic brain injury. *J*

- Int Neuropsychol Soc*, 19(8), 890-898.
<https://doi.org/10.1017/S1355617713000672>
- Rochat, L., Beni, C., Billieux, J., Annoni, J. M., & Van der Linden, M. (2011). How impulsivity relates to compulsive buying and the burden perceived by caregivers after moderate-to-severe traumatic brain injury. *Psychopathology*, 44(3), 158-164. <https://doi.org/10.1159/000322454>
- Rochat, L., Beni, C., Billieux, J., Azouvi, P., Annoni, J. M., & Van der Linden, M. (2010). Assessment of impulsivity after moderate to severe traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil*, 20(5), 778-797.
<https://doi.org/10.1080/09602011.2010.495245>
- Roley, M. E., Contractor, A. A., Weiss, N. H., Armour, C., & Elhai, J. D. (2017). Impulsivity facets' predictive relations with DSM-5 PTSD symptom clusters. *Psychol Trauma*, 9(1), 76-79. <https://doi.org/10.1037/tra0000146>
- Schiehser, D. M., Delis, D. C., Filoteo, J. V., Delano-Wood, L., Han, S. D., Jak, A. J., Drake, A. I., & Bondi, M. W. (2011). Are self-reported symptoms of executive dysfunction associated with objective executive function performance following mild to moderate traumatic brain injury? *J Clin Exp Neuropsychol*, 33(6), 704-714. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.553587>
- Shen, I. H., Lin, Y. J., Chen, C. L., & Liao, C. C. (2020). Neural Correlates of Response Inhibition and Error Processing in Individuals with Mild Traumatic Brain Injury: An Event-Related Potential Study. *J Neurotrauma*, 37(1), 115-124.
<https://doi.org/10.1089/neu.2018.6122>
- Shu, I. W., Onton, J. A., O'Connell, R. M., Simmons, A. N., & Matthews, S. C. (2014). Combat veterans with comorbid PTSD and mild TBI exhibit a greater inhibitory processing ERP from the dorsal anterior cingulate cortex. *Psychiatry Res*, 224(1), 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.010>
- Stafford, C. A., Stojanoski, B., Wild, C. J., Brewer-Deluce, D., Wilson, T. D., & Owen, A. M. (2020). Concussion-related deficits in the general population predict impairments in varsity footballers. *J Neurol*, 267(7), 1970-1979.
<https://doi.org/10.1007/s00415-020-09749-9>
- Stanford, M. S. M., C.W.; Dougherty, D.M.; Lake, S.L.; Anderson, N. E.; Patton, J.H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47, 385-395.
- Stein, M. B., Jain, S., Giacino, J. T., Levin, H., Dikmen, S., Nelson, L. D., Vassar, M. J., Okonkwo, D. O., Diaz-Arrastia, R., Robertson, C. S., Mukherjee, P., McCrea, M., Mac Donald, C. L., Yue, J. K., Yuh, E., Sun, X., Campbell-Sills, L., Temkin, N., Manley, G. T., Investigators, T.-T., Adeoye, O., Badjatia, N., Boase, K., Bodien, Y., Bullock, M. R., Chesnut, R., Corrigan, J. D., Crawford, K., Diaz-Arrastia, R., Dikmen, S., Duhaime, A. C., Ellenbogen, R., Feeser, V. R., Ferguson, A., Foreman, B., Gardner, R., Gaudette, E., Giacino, J. T., Gonzalez, L., Gopinath, S., Gullapalli, R., Hemphill, J. C., Hotz, G., Jain, S., Korley, F., Kramer, J., Kreitzer, N., Levin, H., Lindsell, C., Machamer, J., Madden, C., Martin, A., McAllister, T., McCrea, M., Merchant, R., Mukherjee, P., Nelson, L. D., Noel, F., Okonkwo, D. O., Palacios, E., Perl, D., Puccio, A., Rabinowitz, M., Robertson, C. S., Rosand, J., Sander, A., Satris, G., Schnyer, D., Seabury, S., Sherer, M., Stein, M. B., Taylor, S., Toga, A., Temkin, N., Valadka, A., Vassar, M. J., Vespa, P., Wang, K., Yue, J. K., Yuh, E., & Zafonte, R. (2019). Risk of Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression in Civilian Patients After Mild Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study.

- JAMA Psychiatry*, 76(3), 249-258.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4288>
- Stewart, J. A., & Tannock, R. (1999). Inhibitory control differences following mild head injury. *Brain Cogn*, 41(3), 411-416.
<https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1141>
- Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. (3rd ed.) Oxford University Press, New York, 2006.
- Struchen, M. A., Pappadis, M. R., Mazzei, D. K., Clark, A. N., Davis, L. C., & Sander, A. M. (2008). Perceptions of communication abilities for persons with traumatic brain injury: validity of the La Trobe Communication Questionnaire. *Brain Inj*, 22(12), 940-951. <https://doi.org/10.1080/02699050802425410>
- Travis Seidl, J. N., Pastorek, N. J., Troyanskaya, M., & Scheibel, R. S. (2015). Neuropsychological and behavioral correlates of impulsiveness in veterans with and without mild traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*, 37(1), 84-91.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2014.989817>
- Vaughn, M. G., Salas-Wright, C. P., John, R., Holzer, K. J., Qian, Z., & Veeh, C. (2019). Traumatic Brain Injury and Psychiatric Co-Morbidity in the United States. *Psychiatr Q*, 90(1), 151-158. <https://doi.org/10.1007/s11126-018-9617-0>
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn Sci*, 12(11), 418-424.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.07.005>
- Votruba, K. L., Rapport, L. J., Vangel, S. J., Jr., Hanks, R. A., Lequerica, A., Whitman, R. D., & Langenecker, S. (2008). Impulsivity and traumatic brain injury: the relations among behavioral observation, performance measures, and rating scales. *J Head Trauma Rehabil*, 23(2), 65-73.
<https://doi.org/10.1097/01.HTR.0000314525.93381.69>
- Whiteside, S. L., DR. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30, 669-689.
- Wilbertz, T., Deserno, L., Horstmann, A., Neumann, J., Villringer, A., Heinze, H. J., Boehler, C. N., & Schlagenhaut, F. (2014). Response inhibition and its relation to multidimensional impulsivity. *Neuroimage*, 103, 241-248.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.021>
- Wood, R. L., & McHugh, L. (2013). Decision making after traumatic brain injury: a temporal discounting paradigm. *J Int Neuropsychol Soc*, 19(2), 181-188.
<https://doi.org/10.1017/S135561771200118X>
- Xu, B., Sandrini, M., Levy, S., Volochayev, R., Awosika, O., Butman, J. A., Pham, D. L., & Cohen, L. G. (2017). Lasting deficit in inhibitory control with mild traumatic brain injury. *Sci Rep*, 7(1), 14902. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14867-y>
- Yurgelun-Todd, D. A., Bueler, C. E., McGlade, E. C., Churchwell, J. C., Brenner, L. A., & Lopez-Larson, M. P. (2011). Neuroimaging correlates of traumatic brain injury and suicidal behavior. *J Head Trauma Rehabil*, 26(4), 276-289.
<https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e31822251dc>
- Zimmermann, N. G., G.; Oliveira, C.R.; Fonseca, R. P. (2011). Pragmatic and executive functions in traumatic brain injury and right brain damage. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(4), 337-345. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642011DN05040013>

6.3 - Estudo 3: Artigo sobre impulsividade no TCE leve e marcadores associados

Impulsivity in mild traumatic brain injury: an exploratory study of possible associated blood markers

Maíra Glória de Freitas Cardoso^{1,2}, João Luís Vieira Monteiro de Barros¹, Natalia Pessoa Rocha³, Carlisa Silver¹, Agnes Stéphanie da Silva^{1,2}, Vinícius Sousa Pietra Pedroso¹, Rodrigo Moreira Faleiro⁴, Érica Leandro Marciano Vieira^{1,5}, Antônio Lúcio Teixeira^{6,7}, Leonardo Cruz de Souza^{1,2,8*}, Aline Silva de Miranda^{1,2,8*}, Minas Gerais' Traumatic Brain Injury Study Group

¹Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFMG

³The Mitchell Center for Alzheimer's Disease and Related Brain Disorders, Department of Neurology, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA.

⁴Hospital João XXIII, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁵Centre for Addiction and Mental Health – CAMH, Toronto, Canada

⁶ Neuropsychiatry Program, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston. Houston, Texas

⁷Santa Casa BH Ensino e Pesquisa, Belo Horizonte, Brasil

⁸Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁹Laboratório de Neurobiologia, Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Brasil

* These authors have contributed equally to this work

ABSTRACT

Traumatic brain injury (TBI) is associated with cognitive changes and with inflammatory in neuronal damage. Moderate and severe TBI have been also associated to behavioral changes such as impulsivity. Interestingly, for mild TBI (mTBI), data on impulsivity trait and cognition is mainly investigated in military population, either with or without psychiatric comorbidities. There is a lack of studies investigating impulsivity in general mTBI population. On the other side, it is unclear whether inflammation, vascular and neuronal damage may modulate impulsivity in mTBI. The objective of this study was to investigate impulsivity in mTBI and to explore possible associated biomarkers of vascular and neuronal damage and of inflammation. Methods: 21 mTBI patients were assessed within one-month post-TBI and their data were compared to 19 healthy controls on measures of impulsivity (Barratt Impulsiveness Scale – BIS -11), executive functioning, episodic memory, anxiety and depression symptoms, self-report cognitive failures and blood biomarkers of vascular and neuronal damage and of inflammation. Results: mTBI patients were significantly more impulsive than controls on BIS total, BIS motor and BIS 2 factor correction non planning impulsivity. There was no difference on neuropsychological tests of inhibitory control or other cognitive measures. Anxiety symptoms were significantly elevated in mTBI patients. Moreover, mTBI patients differed from controls in several biomarkers. BIS-11 Impulsivity scores were significantly associated to Copeptin, MMP9, Lipocalin-2/NGAL, LIGHT/TNFSF14, APP, NCAM and mTBI. Conclusion: MTBI patients were more impulsive than controls, and non-planning impulsivity was associated to mTBI. Inflammatory, vascular and neuronal markers were associated with impulsivity in this population.

Keywords: Impulsivity; Inhibitory control; mTBI; blood biomarkers

Introduction

Traumatic Brain Injury (TBI) is a highly prevalent condition worldwide affecting more than 50-60 million people every year (Maas et al., 2017). Among all TBI severities, mild TBI (mTBI) is the most prevalent, accounting for approximately 80% of cases, which in turn contributes to a large socioeconomic burden (Maas et al., 2017). Despite its high prevalence, mTBI has only received attention recently. Studies from populations highly exposed to this condition such as militaries and athletes called attention to the possible long-term impact of mTBI on cognition and behavior (Barr, 2014; Levin & Diaz-Arrastia, 2015).

Cognitive impairment is commonly reported at the acute stage post mTBI (Croall et al., 2014; de Freitas Cardoso et al., 2019; Lunter et al., 2019). Those cognitive consequences, however, seem to extend beyond the acute stage and can be observed weeks, months, and even years post TBI (Barker-Collo et al., 2015; Dikmen et al., 2017; Theadom et al., 2016; Theadom et al., 2018). Along with cognitive deficits, behavioral changes such as impulsivity have also been reported in the TBI population (Bjork et al., 2017; McAllister, 2008; Ozga et al., 2018; Rebetz et al., 2015; Rochat et al., 2013; Travis Seidl et al., 2015). Impulsivity can be defined as a tendency to react rapidly without forethought of future negative consequences for oneself or others (Moeller et al., 2001). Impulsivity includes cognitive, psychiatric, and behavioral aspects and can be assessed by employing self-report scales (to measure trait impulsivity) or laboratory measures (to measure cognitive or behavioral impulsivity) such as tests of inhibitory control – a core component of executive functioning (Bari & Robbins, 2013; Diamond, 2013; Moeller et al., 2001). Failures in inhibitory control – response inhibition or interference control – are considered signs of impulsivity (Bari & Robbins, 2013).

Impulsivity is often reported as a possible consequence of moderate to severe TBI (Rebetez et al., 2015; Rochat et al., 2013). A retrospective study showed increased impulsivity levels in TBI patients compared to premorbid levels evaluated by the Urgency, (lack of) Premeditation, (lack of) Perseverance and Sensation seeking impulsivity scale (UPPS scale) (Rebetez et al., 2015; Rochat et al., 2013). TBI patients also presented a worse cognitive performance on both interference control and response inhibition tasks in comparison with healthy controls (Dimoska-Di Marco et al., 2011; Rochat et al., 2013). In addition, TBI patients presented more impulsive choices on the Cambridge Gambling Task compared with controls, thus evidencing that TBI-related impulsivity is associated with impaired decision-making cognitive measures (Newcombe et al., 2011). Importantly, TBI was associated not only with impulsivity [as measured by the Barratt Impulsiveness Scale (BIS)] but also with measures of suicidality (Yurgelun-Todd et al., 2011). Of note, impulsivity measures are significantly correlated to past and current suicidal ideation (Yurgelun-Todd et al., 2011), suggesting a potential relationship between impulsivity and mental health. Moreover, impulsivity is also correlated with functionality post severe TBI, with worse functional outcomes associated with more severe impulsivity (Rebetez et al., 2015).

Regarding mTBI, the studies in impulsivity trait and cognition are scarce and the results are controversial (Chen et al., 2012; Depue et al., 2014; James et al., 2014; Shen et al., 2020; Travis Seidl et al., 2015; Xu et al., 2017). For instance, in a prospective study, Chen et al (Chen et al., 2012) found no differences between mTBI patients and healthy controls in the Continuous Performance Task (CPT) within one-month post-TBI. Another study reported a deficit in inhibitory control on the 4-Choice Reaction Task (4CRT) and on the Stroop Task in mTBI patients in comparison with healthy controls (Xu et al., 2017). Likewise, mTBI patients differed from controls on the Stop Signal Task reaction time,

reflecting worse inhibitory control (Shen et al., 2020). In addition, veterans with mTBI were significantly more impulsive than veterans without a history of mTBI, as measured by the Barratt Impulsiveness Scale - BIS-11, with no differences in an interference control task (Travis Seidl et al., 2015). Interestingly, mTBI veterans with a comorbid diagnosis of post-traumatic stress disorder (PTSD) are significantly more impulsive on measures of negative urgency, defined as the tendency to act impulsively when in a negative emotional context, than veteran controls and veterans with mTBI only (James et al., 2014). In another study, patients with mTBI and comorbid PTSD were significantly more impulsive on the BIS scale and showed worse performance on response inhibition than healthy controls (Depue et al., 2014). It is worth mentioning that the majority of studies about impulsivity on mTBI were performed on the military population, investigating participants with comorbid psychiatric disorders. Studies investigating trait impulsivity with measures of inhibitory control in mTBI patients from the general population are still missing.

From a pathophysiological perspective, TBI is a complex and multifactorial condition. Although molecular and cellular mechanisms involved in TBI pathophysiology are not fully understood, a growing body of evidence supports the involvement of neural, inflammatory, vascular, oxidative stress, and metabolic events in TBI-associated cognitive and behavioral disturbances (Furtado & Katzman, 2015; Kim et al., 2018; Machado et al., 2020; Woodcock & Morganti-Kossmann, 2013). Among markers of neural injury, amyloid precursor protein (APP) positive axonal swellings were reported in brains of patients with both mild and severe TBI (Blumbergs et al., 1995), and neuron-specific enolase (NSE) was increased in the blood of veterans with a history of mTBI compared to those veterans without mTBI history (Powell et al., 2020). Markers of glial injury such as calcium-binding protein B (S100B) and Glial Fibrillary Acidic Protein

(GFAP) were found increased in serum samples of mTBI patients acutely, serving as an indicator of possible intracranial lesions on brain scan (Cevik et al., 2019). Regarding vascular biomarkers such as Copeptin has been also associated with a worse prognosis and mortality in TBI (Zhang et al., 2021).

Regarding inflammatory mediators, veterans that suffered mTBI with loss of consciousness (LOC) presented significantly higher levels of Interleukin (IL)-6 on plasma compared with both mTBI patients without LOC and controls (Kanefsky et al., 2019). Increased serum levels of inflammatory cytokines (IL-1 β and IL-6) were also found in mTBI patients within one week post-injury compared with controls (Sun et al., 2019). Increased serum levels of the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2-MCP1) were also increased and associated with acute post-concussive symptoms severity (Sun et al., 2019).

Particularly in impulsivity resulting from TBI, serum levels of the inflammatory cytokine tumor necrosis factor (TNF)- α were correlated with disinhibition scores in patients victim of severe to moderate TBI, which endorsed suicide. This finding supports the role of inflammation in TBI-related impulsivity (Juengst et al., 2014).

In sum, mTBI seems to be associated with impulsivity, and there is increasing evidence of the participation of inflammation in the pathophysiology of mTBI. However, the possible pathophysiological interactions between impulsivity, inflammation and neuronal damage remain to be further explored. To the best of our knowledge, this is the first study to conduct an exploratory investigation to identify potential biomarkers of impulsivity following mTBI in the general population. The identification of biomarkers involved in impulsivity secondary to mTBI may open new avenues for the development of potential therapeutic targets that might be also expanded to other TBI-related psychiatric conditions like anxiety disorders.

We hypothesized that patients with mTBI: 1) perform worse than healthy controls on measures of inhibitory control, 2) present higher levels of impulsivity on a self-report measure of impulsivity, and 3) markers of inflammation and axonal injury are associated with TBI-related impulsivity.

Methods and materials

Participants

We prospectively recruited mTBI patients in an Emergency Trauma Hospital – *Hospital João XXIII, Belo Horizonte, Brazil*; these patients took part in a longitudinal study that evaluated mTBI patients from 24 hours to one-year post-TBI. The study was approved by the local – *Universidade Federal de Minas Gerais* – and hospital’s ethics committee under the number CAAE: 49623015.0.0000.5149. Herein, we analyzed cross-sectional data of patients who were reassessed in the period within one-month post-mTBI, in which patients were evaluated on cognitive and behavioral measures and blood biomarkers.

mTBI patients (Glasgow coma score of 13 to 15 at hospital admission) were recruited at the hospital and included in the study if: aged between 18 to 59 years old, within 24 hours post mTBI, agreed to participate by providing written informed consent. mTBI definition followed the criteria of The World Health Organization Task Force described at Kristman et al (Kristman et al., 2014). Patients were not included if they had any of the following: Computerized Tomography (CT) intracranial with abnormalities; skull fracture, penetrating injury, previous history of moderate or severe TBI, history of neurosurgery, diagnosis of autoimmune disease or cancer, neurodegenerative disease, severe psychiatric disease (e.g. schizophrenia, bipolar disorder), present diagnosis of drug or alcohol dependence, belonging to street or prison population, current infectious disease,

pregnancy, or unavailability to take part of the longitudinal study. From the 1,334 TBI cases analyzed at emergency, 60 met the inclusion and exclusion criteria, and 21 returned at follow-up.

At follow-up, patients (n=21) were assessed within one-month post-mTBI, (13.5 ± 6.6 days) in an outpatient clinic, where a neuropsychological assessment was conducted by a single well-trained psychologist, and blood samples were collected. Healthy controls were recruited from the local community and were included if they agreed to participate in the study by providing written informed consent and had never had a previous history of moderate or severe traumatic brain injury and have not had a history of mild TBI within the past 5 years. For the control group (n=19), the same exclusion criteria of the patient group were applied.

Neuropsychological assessment

The **Barratt Impulsiveness Scale – BIS-11** (Malloy-Diniz, 2010) is a self-report scale that evaluates impulsivity. It is composed of three second-order factors, according to Patton et al (Patton et al., 1995) – attentional impulsivity, non-planning impulsivity, and motor impulsivity. According to Vasconcelos et al (Vasconcelos, 2015), the Brazilian version of the BIS-11 scale is composed of two factors – inhibitory control and non-planning. In our study, both the original factors and the Brazilian two-factors were analyzed.

The Five-Digit Test – FDT (Sedó, 2015) and **The Hayling Test** (Burgess & Shallice, 1997; Siqueira et al., 2010) were applied for measures of speed processing, inhibitory control, and cognitive flexibility. **Psychology Experimental Building Language Continuous Performance Test – PEBL CPT (PCPT)** (Piper et al., 2016) was used to

assess sustained attention (omission errors) and inhibition (commission errors). **Verbal fluency tasks** (de Paula et al., 2015) assessed verbal fluency and flexibility. **The Complex Rey Figure Test** (Oliveira, 2017) and **The Modified Logical Memory Test** (Nitrini, 2008) were used to assess episodic memory and **The Corsi Task** (Kessels et al., 2008; Kessels et al., 2000) and **Digit Span Tasks** (Figueiredo, 2007) to assess working memory. **The Wechsler Abbreviated Intelligence Scale - WASI** (Wechsler, 2014) was used to measure general cognitive ability in mTBI patients.

In addition, The **Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS** (Zigmond & Snaith, 1983) and the **Cognitive Failures Questionnaire - CFQ** (Broadbent et al., 1982; de Paula et al., 2018) were applied to measure anxiety and depression symptoms and self-report cognitive failure respectively.

Blood sample processing

Peripheral blood samples were drawn using vacuum tubes, centrifuged at 4 °C, 3000 rpm, for 10 minutes for serum obtaining. The serum was collected and stored at -80 °C for posterior analysis. Renin-angiotensin (RAS) molecules [Angiotensin I, Angiotensin II, Angiotensin-converting enzyme (ACE), ACE2] and copeptin levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA (MyBioSource, CA, USA). The following biomarkers were measured by quantification of serum proteins by technical microspheres (LUMINEX, TX, USA; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA): epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor 2 (FGF-2), Eotaxin, transforming growth factor alpha (TGF-alpha), granulocyte colony-stimulating factor (GCSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interferon alpha 2 (IFN-alpha2), interferon gamma (IFN-gamma), growth-related oncogene (GRO), Interleukin -10 (IL-10), monocyte chemotactic protein 3 (MCP-3), interleukin-12 p40 (IL-12p40),

macrophage-derived chemokine (MDC), interleukin -12 p70 (IL-12p70), interleukin-13 (IL-13), interleukin-15 (IL-15), soluble CD40 ligand (sCD40L), interleukin-17 A (IL-17A), interleukin-1 alpha (IL-1alpha), interleukin-9 (IL-9), interleukin-1 beta (IL-1beta), interleukin-2 (IL-2), interleukin-3 (IL-3), interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin-6 (IL-6), interleukin-7 (IL-7), interleukin-8 (IL-8/CXCL8), IP-10, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1alpha), macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1beta), Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Cathepsin D, soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), myeloperoxidase (MPO), platelet derived growth factor-AA (PDGF-AA), RANTES, neural cell adhesion molecule (NCAM), platelet derived growth factor-AB (PDGF-AB/BB), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), Fibroblast Activation Protein, Neuropilin-1, Lipocalin-2/ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGF-R2/KDR), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), macrophage migration inhibitory factor (MIF), S100 calcium binding protein B (S100-B), tumor necrosis factor superfamily member 14 (TNFSF14/LIGHT), amyloid precursor protein (APP), receptor for advanced glycation endproducts (RAGE), Fractalkine/CX3CL1, Enolase-2/ neuron specific enolase (NSE), neuregulin-1-beta-1(NRG1-beta1), ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1(UCH-L1/ PARK-5).

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted on SPSS- 26.0. Descriptive data was provided in terms of means, standard deviations, medians, percentiles 25 and 75, and frequencies. The

Shapiro-Wilk test was used to investigate the variable's distribution. For the variables with normal distribution, the Student's t-test was applied to compare differences between groups, and for those variables with non-parametric distribution, the Mann-Whitney test was applied. For frequencies comparison, the Chi-square test (or Fisher's exact test, when appropriate) was used. To investigate an exploratory relationship between impulsivity measures and biomarkers, Spearman's correlations with impulsivity measures and biomarkers were conducted to select variables for regression analysis including all participants. Correlations that resulted in p value below 0.2 were included in the linear regression models. A backward stepwise approach was used for all regression analysis. The initial model to predict BIS total scores included the following variables: group, sex, age, copeptin, ACE, angiotensin 1-7, angiotensin 2, TGF alpha, IL-4, IL-5, MPO, sVCAM, PAI-1, MMP-9, Neuropilin-1, Lipocalin-2/NGAL, LIGHT, APP.

The initial model to predict BIS 2 factor nonplanning included: group (patients x controls), sex, age, copeptin, ACE, ACE 2, angiotensin 2, IFN alpha 2, IL-10, MPO, MMP-9, Lipocalin-2/NGAL, LIGHT.

A logarithmic transformation was conducted to normalize the distribution of BIS motor variable. The initial model to predict LOG BIS motor included the following variables: group, sex, age, copeptin, ACE, GM CSF, GRO, IL-12 p40, VEGF-A, MPO, NCAM, MMP-9, sVCAM, Neuropilin-1, Lipocalin-2/NGAL, LIGHT, APP. ANOVA values were examined for each model. Significance level was set at $\alpha \leq 0.05$.

Results

Comparison between mTBI patients and healthy controls on demographic, cognitive, and behavioral data

Patients and controls were compared for demographic variables (Table 1). There was no difference between groups on age ($p=0.469$), sex ($p=0.545$), or years of education ($p=0.436$). Most patients presented a score of 15 (85.7%, 18/21) in the Glasgow Coma Scale at hospital admission and 57% (12/21) had lost consciousness. The main TBI causes were attributable to falls from variable heights (23.8%, 5/21) and traffic accidents (23.8%, 5/21).

The comparisons between groups on cognitive and behavioral data are shown in Table 2. There were significant differences in motor impulsivity, non-planning impulsivity Brazilian factor, and total impulsivity (all $p<0.05$). No differences were found on attentional impulsivity, non-planning impulsivity, and inhibitory control Brazilian factor (all $p>0.05$). There were no differences between groups on cognitive measures of executive function and attention (all $p>0.05$). Patients presented increased scores in the scale assessing anxiety compared with healthy controls, while no difference was observed on depression scores. No differences were found on self-report cognitive failures of everyday life, working memory, episodic memory, and verbal fluency (Tables S1, S2, and S3).

Correlations between BIS-11 and HAD scales

Impulsivity scores were positively correlated with anxiety scores in mTBI patients ($n=20$), resulting in the following significant correlations: BIS total ($r=0.582$, $p=0.007$), BIS attention ($r=0.655$, $p=0.002$), BIS 2F inhibitory control ($r=0.586$, $p=0.007$). The correlations between anxiety scores and BIS non-planning, BIS motor, and BIS 2F non-planning were not significant (all $p>0.05$).

Biomarkers in mTBI and controls and its association with impulsivity

Regarding biomarkers levels (Table 3), it was observed that healthy controls and mTBI patients differed significantly on Copeptin, GRO, LIGHT, MMP-9 and lipocalin-2/NGAL (all $p < 0.05$), with mTBI patients presenting increased serum levels of those biomarkers. In addition, there was also a significant difference in MIF, EGF, and enolase levels (all $p < 0.05$), in which mTBI patients presented decreased levels compared to health controls.

The linear regression analysis (Table 4) using BIS total as a dependent variable resulted in a significant model [$F(5,34) = 10.203$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.600$] with the following predictive variables: Copeptin ($p = 0.014$), MMP-9 ($p < 0.001$) Lipocalin-2/NGAL ($p = 0.003$), LIGHT ($p = 0.001$), and APP ($p = 0.038$).

Moreover, the linear regression analysis (Table 5) to predict BIS 2F non-planning impulsivity resulted in a significant model [$F(1,38) = 7.960$; $p = 0.008$; $R^2 = 0.173$] with group (Patients x Controls) as the only significant predictor ($p = 0.008$). Also, a linear regression analysis (Table 6) was conducted to predict BIS motor impulsivity that resulted in a significant model [$F(6,33) = 10.352$; $p < 0.001$; $R^2 = 0.653$] with the following significant predictors: copeptin ($p = 0.005$), NCAM ($p = 0.003$), MMP-9 ($p < 0.001$), Lipocalin-2/NGAL ($p < 0.001$) and LIGHT ($p = 0.001$).

Additional correlations were conducted to investigate whether the impulsivity-associated biomarkers would be specific for impulsivity (Table S4). No significant correlations were found between cognitive measures and LIGHT, APP or NCAM. However, significant correlations were found between Copeptin and FDT inhibition ($r = -0.484$, $p = 0.026$), Rey complex figure copy ($r = -0.526$, $p = 0.014$), and Hayling A time ($r = 0.556$, $p = 0.009$). Lipocalin-2 correlated with Verbal Fluency Task – fruits ($r = 0.511$, $p = 0.018$) and Verbal

Fluency Task – animals ($r=0.505$, $p=0.020$). Finally, MMP9 correlated to Hayling time B-A ($r=-0.441$, $p=0.045$), which reflects inhibitory control.

Discussion

This study sought to investigate whether mTBI patients were more impulsive than controls. Additionally, it also aimed to explore associations between impulsivity and serum markers. We found that higher levels of impulsivity in mTBI patients within one month post-TBI in comparison with controls. mTBI patients also showed increased and decreased levels of several biomarkers compared to controls, which indicates pathophysiological changes in mTBI. Moreover, impulsivity levels were significantly associated with serum levels of Copeptin, MMP-9, LIGHT, Lipocalin-2/NGAL, NCAM, and APP.

Several studies have reported impulsivity in TBI patients. A meta-analysis with 38 studies with TBI patients ranging from mild to severe TBI found no effect for interference control, however, a significant effect ($d=0.5$) was observed for response inhibition (Dimoska-Di Marco et al., 2011). TBI patients performed worse on measures of interference control and response inhibition compared with healthy controls (Rochat et al., 2013). Accordingly, mTBI patients presented increased reaction time on the 4-Choice Response Task switching condition and significantly more errors on a modified Stroop task compared with controls, reflecting a deficit in inhibitory control processes (Xu et al., 2017). mTBI patients also presented a worse performance on Stop-signal Task reaction time, supporting a worse inhibitory control (Shen et al., 2020). Herein, mTBI patients and controls did not differ on measures of interference control and response inhibition (FDT, Hayling, and PCPT). Differences in requirements of inhibitory control ability between different tasks may explain, at least in part, the contradictory results.

In a study conducted by Mosti & Coccaro (Mosti & Coccaro, 2018), patients with intermittent explosive disorder (IED), other psychiatric disorders, and healthy controls were investigated to identify aggression and impulsivity and its possible association to mTBI history. Patients with IED were more likely to have mTBI compared to other groups. When patients with a history of mTBI were analyzed separately from those without mTBI, it was observed a significant difference in composite impulsivity (BIS-11 and the Life History of Impulsive Behavior). Patients with mTBI history were more impulsive and the impulsivity levels increased according to the presence of LOC and frequency of TBI occurrence (TBI with LOC or TBI with two or more episodes of LOC). In our study, significant differences emerged from controls and mTBI patients on self-report measures of impulsivity (BIS-11). Patients were more impulsive on total BIS, motor impulsivity, and non-planning impulsivity from the Brazilian 2-factor correction. The last was significantly associated with mTBI in a regression model, strengthening impulsivity findings on mTBI. Increased levels of impulsivity, measured by The UPPS impulsivity scale, were reported by family members of TBI patients when TBI patients were compared to their premorbid impulsivity levels (Rochat et al., 2013). Attentional impulsivity and total impulsivity scores were also significantly higher in veterans with TBI compared to controls, as revealed by the BIS scale (Yurgelun-Todd et al., 2011). These data show clear association between TBI and impulsivity, but current available data do not allow the inference about causality – whether TBI causes impulsivity or impulsivity is a risk for TBI. It is possible that both occur, with a bidirectional relationship between them. Further longitudinal studies are necessary to provide evidence for this hypothesis.

The veterans with TBI studied by (Yurgelun-Todd et al., 2011) also presented higher anxiety and depression scores on Hamilton Anxiety and Depression Rating scales.

Interestingly, impulsivity scores were associated with current suicidal ideation in TBI. In another study, veterans with mild TBI without suicidal behavior (SB-) and mild TBI with suicidal behavior (SB+) were compared to healthy controls. mTBI patients (SB+) were more impulsive than controls and than mTBI (SB-) on BIS total, attentional impulsivity, and non-planning impulsivity. Also, they were significantly more anxious and depressed in the Hamilton Depression and Anxiety Rating scales (Lopez-Larson et al., 2013). Both studies (Lopez-Larson et al., 2013; Yurgelun-Todd et al., 2011) were conducted with veterans and identified TBI retrospectively, by employing The Ohio State University TBI identification Method. Our study, however, enrolled mTBI patients from the general population that were prospectively followed up to 30 days after discharge from the Emergency Department (<24 hours post-TBI). Likewise, increased levels of anxiety were also observed in mTBI patients from our study. Symptoms of anxiety are common in mTBI patients and were found to be increased one-month post-mTBI (Barker-Collo et al., 2015).

We found some moderate correlations between self-report measures of impulsivity and impulsivity laboratory measures (neuropsychological tests) [supplementary data]. BIS-11 scores significantly correlated with PEBL CPT scores and Hayling B scores, however, there were no differences between groups on neuropsychological tests but only on self-report measures. Self-report measures of impulsivity and laboratory measures (cognitive and behavioral tests) are related to each other in some aspects, reflecting a measure of a unitary construct, i.e., impulsivity (Jauregi et al., 2018). In addition, the relationship between those types of impulsivity measurement is not perfect and they tend to load on different factors of impulsivity, as observed by Cyders et al (Cyders, 2012). Self-report measures tend to reflect traits and long-term behavioral tendencies of impulsivity, while

tests seem to reflect impulsive actions at the assessment time (Cyders, 2012; Moeller et al., 2001). These findings reflect the conceptual complexity of impulsivity.

Anxiety levels were significantly associated with attentional impulsivity, BIS total, and BIS inhibitory control in mTBI patients in our study. In a study conducted with healthy individuals (Yu et al., 2020), impulsivity levels were also associated with anxiety, in which cognitive flexibility seemed to moderate the association. Moreover, anxiety levels significantly predicted motor impulsivity in those participants (Yu et al., 2020). In a study conducted by Moustafa et al (Moustafa et al., 2017), impulsivity levels measured by BIS-11 were significantly predicted by anxiety and stress scores in young (18-28 years) and middle-aged (29-48 years) individuals from the general population. Patients with major depressive disorder and bipolar disorder with comorbid anxiety disorder or with anxiety symptoms exhibit higher levels of trait impulsivity than patients without the comorbidity (Bellani et al., 2012). It indicates a possible influence of anxiety on impulsivity. However, the relationship between anxiety and impulsivity is not elucidated and needs further investigation (Jakuszkowiak-Wojten et al., 2015).

Other studies that investigated impulsivity in TBI come mainly from the military population and subjects with comorbid PTSD (Depue et al., 2014; James et al., 2014; Kois et al., 2018). To the best of our knowledge, no study has investigated mTBI in patients from the general population with cognitive and self-report measures of impulsivity. Importantly, there is no available data on potential serum biomarkers associated with impulsivity in mTBI in the general population. It is worth mentioning that blood biomarkers have been studied to improve the diagnosis and prognosis of mTBI (Jeter et al., 2013; Zetterberg & Blennow, 2016). In our study, significant differences were found between mTBI and healthy controls on serum levels of copeptin, LIGHT, MMP-9, Lipocalin-2, EGF, MIF, ACE, enolase/NSE, and GRO.

GRO or CXCL1 is a potent neutrophil chemoattractant that seems to be associated with inflammatory reactions in the brain, as observed in stroke patients (Losy et al., 2005). In TBI, increased levels of GRO were found in the cortex of rats with focal, diffuse, and blast injuries (Li et al., 2019; Redell et al., 2013). In line with these findings, we showed a significant increase in GRO serum levels in mTBI compared with healthy controls.

Epidermal growth factor (EGF) is a mitogen for progenitor cells that seems to promote cell proliferation in CNS, as observed in animals treated with EGF post-TBI (Sun et al., 2010). Rats that received EGF infusion after moderate TBI presented improvements in cognitive function and reduced neuronal loss in the hippocampus (Sun et al., 2010). In humans, EGF levels were significantly increased in TBI patients compared with patients with simple fractures. Moreover, serum EGF levels tended to increase in TBI across 1, 3, 7, and 14 days post-injury (Zhuang & Li, 2013). Conversely, in the current study mTBI patients presented lower serum levels of EGF at 30 days after injury compared with controls, which may also contribute to the behavioral changes found in this population. Divergent findings may be attributed to different TBI severity as the mentioned study included only TBI patients with cerebral contusion on brain scan.

Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a cytokine expressed by neurons, immune cells, and many other cells outside the CNS (Leyton-Jaimes et al., 2018). In the CNS MIF acts as an immune-modulator and its levels seem to rise in stress conditions and inflammation (Leyton-Jaimes et al., 2018). In a study conducted with severe TBI, MIF levels measured at hospital admission were significantly elevated when compared to healthy controls and correlated to GCS score and levels of other proinflammatory markers such as C-reactive protein, IL-6, and TNF alpha, which were also increased in patients. Moreover, MIF levels were significantly associated with hospital mortality and predicted worse outcomes at 6 months post-injury, defined by a Glasgow Outcome Scale

(GOS) score of 1-3 (Yang et al., 2017). Conversely, herein mTBI patients presented a decrease in the MIF serum levels compared with controls. The severity of TBI and the time-point of MIF evaluation may explain, at least in part, the distinct findings.

Enolase is an enzyme that seems to contribute to many conditions such as injury, autoimmunity, inflammation, and infections (Haque et al., 2016). In the CNS, enolase is expressed by astrocytes and oligodendrocytes (Haque et al., 2016). In patients with severe TBI, enolase levels were increased compared with controls. In addition, higher levels of enolase were reported in non-survivors TBI victims compared with survivors 6 months after the traumatic event (Zhang et al., 2014). Enolase levels were also significantly increased in mTBI patients compared with controls at the acute stage (<24 hours) (Peacock et al., 2017). Similarly, increased enolase levels were found in soldiers with reported mTBI history compared with those without mTBI history (Powell et al., 2020). In our study, however, enolase levels were significantly decreased compared with controls. Those differences may be related to differences in TBI severity, time points of sample collection, and sample characteristics.

ACE levels were significantly reduced in mTBI patients compared with controls. ACE is one of the main molecules of the RAS, which is an important regulator of water-electrolyte balance and blood pressure. ACE is responsible to convert angiotensin 1 to angiotensin 2, thus contributing to the classical RAS axis effects (mainly through the activation of the AT1 receptor), which include cerebral blood flow reduction, increase in oxidative stress and inflammation, leading to increased injury (Rocha et al., 2018). In addition, it was found that ACE polymorphism (presence of D allele), which is correlated with higher tissue and plasma ACE concentrations, was associated with worse cognitive performance after moderate to severe TBI (Ariza et al., 2006). Differences in TBI severity and methods of analysis may explain, at least in part, the divergences from our findings.

Our regression analyses revealed that total BIS-11 scores were significantly associated with copeptin, MMP-9, Lipocalin-2/NGAL, LIGHT, and APP. In addition, motor impulsivity was significantly associated with copeptin, NCAM, MMP-9, Lipocalin-2/NGAL, and LIGHT.

Copeptin is a C-terminal portion of preprovasopressin, a precursor of arginine vasopressin (AVP), and as it is produced at similar proportions as AVP, it can be considered as an equivalent measure of AVP in the organism. Copeptin levels seem to indicate individual stress response, as it reflects the HPA axis activation (Choi et al., 2017; Christ-Crain & Fenske, 2016). Copeptin and impulsivity were investigated in patients with borderline disorder with (SM+) and without self-mutilation behavior (SM-B). Borderline patients with self-mutilation behavior were significantly more impulsive (BIS total) and presented higher levels of copeptin compared to SM- patients (Korkmaz et al., 2016). Conversely to our data, copeptin levels did not correlate significantly with BIS total in the borderline patients.

Copeptin levels in the TBI population have been associated with increased risk for worse outcomes and even mortality (Choi et al., 2017; Kleindienst et al., 2010; Zhang et al., 2021). In our study, mTBI patients presented higher levels of copeptin compared with healthy controls. Accordingly, a recent meta-analysis revealed that increased copeptin levels in TBI patients from all severities (GCS 3 to 15) was an effective marker for accurately identify brain concussion, progressive hemorrhagic injury, acute traumatic coagulopathy, and mortality (Zhang et al., 2021). A study conducted by Castello et al (Castello et al., 2018) was not able to identify copeptin as a predictor of worse prognosis in mTBI patients, despite its increased levels compared with controls. These controversial findings might be explained, at least in part, by differences in methodological approaches

including the techniques used to analyze copeptin as well as the tasks employed to investigate the TBI outcomes.

Metalloproteinase-9 (MMP9) is a gelatinase that has been associated with several brain diseases, such as epilepsy, multiple sclerosis, brain tumor, stroke, TBI, and even psychiatric disorders as schizophrenia, bipolar disorder, and drug addiction (Vafadari et al., 2016). It seems to play different roles in brain physiology including synaptic plasticity as well as in pathophysiological processes contributing to neuroinflammation and blood-brain barrier disruption (Rempe et al., 2016; Vafadari et al., 2016). Regarding MMP9 association with impulsivity, one study observed that increased serum levels of MMP-9 were correlated to more severe symptoms of Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)/Hyperkinetic disorder and were significantly associated with the impulsive domain of the disorder in children with diagnosed ADHD (Kadziela-Olech et al., 2015). In severe TBI, a subgroup of patients who were submitted to mild hypothermia within 72 hours presented a decrease in MMP9 mRNA expression and MMP9 serum levels. Moreover, there was a significant improvement in outcome measures of the GCS and Full Outline of Unresponsiveness scale (FOUR – a neurological measure) in those patients (Prasetyo et al., 2017). The increase of MMP9 levels in TBI is thought to be associated with secondary injury caused by brain edema and hemorrhage (Grossetete et al., 2009). Petrone et al (Petrone et al., 2017) observed an increased expression of MMP9 mRNA in the blood of TBI patients compared to controls. The MMP9 expression could predict TBI with 100% sensitivity and 95% specificity (Petrone et al., 2017). In mTBI, MMP9 levels were also increased one to eight hours post-injury compared with controls and continued to be increased for up to 24 hours (Shan et al., 2016). In line with these findings, we found increased levels of MMP9 in mild TBI patients displaying impulsivity one-month post-TBI.

Lipocalin-2/Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is a small soluble amino acid with different functions under physiological and pathological conditions, such as in iron metabolism, immune response, inflammation, and neurodegeneration (Ferreira et al., 2015). In patients with severe TBI, increased serum levels of Lipocalin-2, as well as increased mRNA Lipocalin-2 expression in injured brain samples, were observed when compared with controls (Zhao et al., 2016). Serum Lipocalin-2 levels correlated negatively with GCS, reflecting an association between Lipocalin-2 and TBI severity (Zhao et al., 2016). Accordingly, our study also revealed an increase in the serum levels of lipocalin-2 levels in mTBI patients at the subacute stage (within one-month post-TBI) compared with healthy controls. Regarding impulsivity and its association to Lipocalin, to the best of our knowledge, this is the first study to investigate its relationship.

In the current study, serum levels of LIGHT/STNFSR14, a TNF superfamily ligand involved in the control of activated microglia and macrophages activation in the CNS (Sonar & Lal, 2015), were associated with total impulsivity and with motor impulsivity. In addition, mTBI patients presented higher serum levels of LIGHT compared with healthy controls. To the best of our knowledge, no studies to date have investigated LIGHT and its possible association to impulsivity and a few studies investigated LIGHT expression in TBI compared with controls. Contrary to our findings, decreased levels of LIGHT were found in concussed athletes compared with controls (Begum et al., 2020). The time-points of blood collection were comparable to our study, so differences in the population studied (athletes vs general population) might explain the controversial findings, as athletes seem to have a different pattern of recovery from mTBI (Karr et al., 2014).

The Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) is a member of the immunoglobulin superfamily and is involved in the formation of synapses, as observed *in vitro* in

hippocampal cells (Cremer et al., 2000). NCAM is associated with the formation of long-term potentiation, stability, and plasticity of synapses (Barker et al., 2012; Cremer et al., 2000). NCAM seems to be associated with impulsive behavior, as observed in a study with NCAM knockout mice, in which those animals showed impaired performance on tasks that required suppression of behavior despite presenting learning ability in other tasks (Matzel et al., 2008). NCAM1 polymorphisms could be involved in traits related to suicide behavior (Giegling et al., 2010). Moreover, NCAM has been associated with psychiatric disorders, such as bipolar disorder, depression, and addiction (Barker et al., 2012; Ishiguro et al., 2019; Varea et al., 2012).

In severe chronic TBI patients, plasma NCAM concentrations were inversely related to changes in the Coma Recovery Scale Revised (measure of consciousness) score before and after sessions of transcranial direct current stimulation (Ziliotto et al., 2019). In a mice model of TBI (cryogenic injury model), after an intraperitoneal injection of an antioxidant allyl isothiocyanate (AITC) following TBI, levels of NCAM in brain tissue significantly increased compared with controls (Caglayan et al., 2019). This change probably reflects neurogenesis and a regeneration mechanism occurring 24 hours after injury (Caglayan et al., 2019). In our study, although we observed an association between impulsivity and NCAM, there were no differences between mTBI patients and controls on this biomarker.

Amyloid precursor protein (APP) once cleaved can potentially contribute to amyloid-beta deposits formation, a classic marker of Alzheimer's disease (Muller et al., 2017). Importantly, APP is also found post-TBI, being a marker for axonal injury (Blumbergs et al., 1995; Gentleman et al., 1993). The presence of APP in the brain, as a marker of axonal injury, differs according to the TBI severity. Individuals with severe injuries present higher APP in several brain regions compared with those with mild injuries. Moreover,

in brain tissue of controls, there were no signs of APP, strengthening its association with brain injury (Blumbergs et al., 1995). In our sample there were no differences in serum APP levels between mTBI patients and controls; however, APP was associated with impulsivity total score, regardless of group (mTBI or controls). Few studies investigated APP and its possible association with impulsivity in humans. In a human gene databases study, the APP protein was linked to both Alzheimer's Disease as well as to behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). These symptoms included agitation, aggression, irritability, anxiety, depression, apathy, euphoria, psychosis, disinhibition, and impulsivity (Mao et al., 2020). Accordingly, the APP-SWE mice, which carried a mutant gene responsible for overexpressing of APP in the brain presented behavior compatible with motor impulsivity when compared to wild-type controls (Adriani et al., 2006). The APP-SWE mice displayed a higher percentage of responses in task situations where they should wait for nose-poke to receive a reward. Additionally, they showed less tolerance to wait, exhibiting the response at shorter intervals than controls, reinforcing the impulsive-like behavior (Adriani et al., 2006).

In the current study, APP, LIGHT, NCAM, and MMP9 seem to be specifically associated with impulsivity as no correlation with other cognitive measures were found (Table S4). The correlations found between Copeptin and Complex figure copy, Hayling time A and FDT inhibition may indicate wider association with executive functioning, beyond impulsivity. The same may be applied to the correlation found between Lipocalin-2 and verbal fluency tasks.

Some limitations of our study must be addressed. The study was based on a small sample, which hampers the generalization of the observed data. Studies with larger samples should confirm our data with larger statistical power. In addition, the present analysis refers to a cross-sectional observation, which limits any conclusions about causality

among variables of impulsivity and biomarkers in mTBI. Longitudinal studies are needed in this regard. We analyzed serum markers, which may not totally reflect the CNS response to the TBI. However, it is worth mentioning that the blood-brain barrier permeability is increased in the mTBI, which contributes to the entrance of circulating peripheral molecules and cells into the brain parenchyma and also to the leakage of CNS molecules to periphery (Sulhan et al., 2020; Wu et al., 2020). In this scenario, it is tempting to hypothesize that the peripheral environment may reflect the CNS milieu in TBI.

In conclusion, we provided evidence of impulsivity in patient's victims of mTBI from the general population. We also revealed increased and decreased levels of inflammatory and vascular mediators in the serum of mTBI patients compared with controls. Our findings may open new avenues for the identification of potential biomarkers and/or therapeutic targets that may underlie the development of treatments focused on the management of TBI-related impulsivity and other psychiatric disorders.

Table 1: Comparison between TBI patients (24h) and healthy controls on demographic variables

Variables	Controls (SD, pc25-75)	mTBI (SD, pc25-75, %)	P value
N	19	21	-
Age	40 (26-51)	33 (27.5-42)	0.469 ^b
Sex			
Female	11 (58%)	10 (47.6%)	0.545 ^a
Male	8 (42%)	11 (52.4%)	
Years of education	11 (8-11)	11 (9-11)	0.436 ^b
WASI matrix reasoning - T score	-	43.57 (2.22)	-
Estimated of general cognitive ability (WASI vocabulary + matrix reasoning IQ) n=18	-	88.44 (3.55)	-
GCS			
13	-	2 (9.5%)	
14	-	1 (4.8%)	-
15	-	18 (85.7%)	
Loss of consciousness			
Yes	-	12 (57.1%)	
No	-	8 (38.1%)	-
Unknown	-	1 (4.8%)	
Cause of mTBI			
Fall from own height	-	3 (14.3%)	
Traffic accident	-	5 (23.8%)	
Aggression	-	3 (14.3%)	-
Runover	-	1 (4.8%)	
Fall from variable height	-	5 (23.8%)	
Other	-	4 (19%)	

b- Mann-Whitney test; a- Fisher's exact test; mTBI – mild traumatic brain injury; GCS – Glasgow coma scale

Table 2: Comparison between TBI and controls on measures of executive function, impulsivity and biomarkers

Variables	Controls (SD, pc25-75)	mTBI (SD, pc25-75)	P value
BIS attentional (controls – n=19, TBI – n=21)	16.05 (0.981)	18.33 (0.955)	p=0.104 ^a
BIS nonplanning (controls – n=19, TBI – n=21)	24.47 (0.947)	26.76 (0.966)	p=0.10 ^a
BIS motor (controls – n=19, TBI – n=21)	17 (15-19)	20 (17.5-24)	p=0.008^b
BIS total (controls – n=19, TBI – n=21)	57.79 (1.341)	65.71 (2.261)	p=0.005^a
BIS 2F nonplanning (controls – n=19, TBI – n=21)	15.526 (0.6277)	18.762 (0.9307)	p=0.008^a
BIS 2F inhibitory control (controls – n=19, TBI – n=21)	36 (32-42)	39 (34-49.5)	p=0.069 ^b
FDT Reading (controls – n=14, TBI – n=21)	21 (18.75-23.75)	22 (20-27.5)	p= 0.118 ^b
FDT inhibition (controls – n=14, TBI – n=21)	18.07 (1.66)	17.14 (2.077)	p=0.75 ^a
FDT flexibility (controls – n=14, TBI – n=21)	29.07 (2.29)	29 (2.18)	p=0.983 ^a
PCPT RT (controls – n=14, TBI – n=21)	444.2 (20.347)	445.028 (17.78)	p=0.997 ^a
PCPT Omission (controls – n=14, TBI – n=21)	2 (1-6)	3 (2-13.5)	p=0.175 ^b
PCPT Comission (controls – n=14, TBI – n=21)	11.0 (1.64)	13.45 (1.667)	p=0.353 ^a
Hayling test A - time (controls – n=12, TBI – n=21)	3 (3-9)	5 (3-8)	p=0.471 ^b
Hayling test A - score (controls – n=12, TBI – n=21)	15 (15-15)	15 (15-15)	p=0.782 ^b
Hayling test A - errors (controls – n=12, TBI – n=21)	0 (0-0)	0 (0-0)	p=0.956 ^b
Hayling test B - time (controls – n=12, TBI – n=21)	37.00 (15.25-43.00)	40.00 (20.50-72.50)	p=0.308 ^b

Hayling test B - score (controls – n=12, TBI – n=21)	11.00 (6.25-12.00)	11.00 (7.00-13.00)	p=0.542 ^b
Hayling test B - errors (controls – n=12, TBI – n=21)	4.00 (3.00-8.00)	4.00 (2.00-8.00)	p=0.593 ^b
Hayling test – time B-A (controls – n=12, TBI – n=21)	29.00 (12.25-37.50)	35.00 (15.00-61.50)	p=0.385 ^b
HADS Anxiety (controls-n=19; mTBI – n=20)	5.895 (0.772)	9.1 (1.05)	p=0.020^a
HADS Depression (controls-n=19; mTBI – n=20)	4 (3-7)	6 (3-8.75)	p=0.079 ^b
CFQ score (controls-n=14; mTBI-n=18)	33.14 (4.2)	44.55 (5.06)	p=0.093 ^a

mTBI: Mild Traumatic brain injury; FDT: Five Digit Test; BIS: Barratt Impulsiveness Scale 11; HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; pc:percentile, sd: standard deviation; a -T-test; b- Mann-Whitney test

Table 3: Blood biomarkers of mTBI patients and controls

Biomarkers	Controls (SD, pc25-75)	mTBI (SD, pc25-75)	P value
Copeptin levels FUP (controls – n=19, TBI – n=21)	60.77589 (2.774)	75.328 (2.566)	p<0.001^a
MIF (controls – n=19, TBI – n=21)	895.008 (90.8519)	600.459 (68.3569)	p=0.013^a
EGF (controls – n=19, TBI – n=21)	113.760 (42.130 – 192.900)	27.820 (15.860 – 49.755)	p=0.005^b
GRO (controls – n=19, TBI – n=21)	1337.00 (1080.00 - 2160.00)	2767.00 (1702.00 – 12107.00)	p=0.011^b
IL-2 (controls – n=19, TBI – n=21)	0.35 (0.13 – 2.73)	0.13 (0.11 – 0.53)	p=0.057 ^b
LIGHT (controls – n=19, TBI – n=21)	18.99 (11.64 – 39.05)	42.54 (32.64 – 80.40)	p=0.003^b
Enolase (controls – n=19, TBI – n=21)	4005.000 (2016.000 – 7431.000)	1818.000 (398.665 – 3267.000)	p=0.041^b
MMP-9 (controls – n=19, TBI – n=21)	35026.0 (17234.0 – 66273.0)	96251.0 (35370.5 – 228723.0)	p=0.008^b
Lipocalin (controls – n=19, TBI – n=21)	25325 (23407.00 - 28549.00)	28549.00 (25839.00 – 30923.00)	p=0.014^b
ACE (controls – n=19, TBI – n=21)	649.398 (587.259 – 696.334)	535.6060 (507.3070 – 611.3030)	p=0.002^b

pc:percentile, sd: standard deviation; a -T-test; b- Mann-Whitney test

Table 4: Multiple regression linear model BIS total (Step 14)

Predictive variable	Standardized coefficient	t	P value
Copeptin	0.322	2.593	0.014
MMP-9	0.721	3.921	<0.001
Lipocalin	0.387	3.235	0.003
LIGHT	-0.718	-3.836	0.001
APP	0.263	2.157	0.038

Table 5: Multiple regression linear model -BIS (2F) nonplanning (Step 13)

Predictive variable	Standardized coefficient	t	P value
Group	0.416	2.821	0.008

Table 6: Multiple regression linear model – Log BIS motor (Step 12)

Predictive variable	Standardized coefficient	t	P value
Copeptin	0.383	3.042	0.005
NCAM	0.360	3.212	0.003
MMP-9	0.680	3.899	<0.001
Lipocalin	0.446	3.941	<0.001
LIGHT	-0.643	-3.599	0.001
APP	0.211	1.795	0.082

Supplementary tables and material**Table S1 – Performance and comparison between mTBI patients and controls on neuropsychological measures of working memory**

Variables	Controls (SD, pc25-75)	mTBI (SD, pc25-75)	P value
Digit span task forward -score (controls – n=12, TBI – n=21)	7.50 (0.515)	8.00 (0.680)	p=0.615 ^a
Digit span task forward - span (controls – n=12, TBI – n=21)	5(4-6)	5 (4-6.5)	p=0.645 ^b
Digit span task forward - total (controls – n=12, TBI – n=21)	35.00 (24.00-52.50)	35.00 (24.00-62.00)	p=0.811 ^b
Digit span task backward - score (controls – n=12, TBI – n=21)	4.50 (4.00-5.00)	5.00 (4.00-6.00)	p=0.542 ^b
Digit span task backward - span (controls – n=12, TBI – n=21)	4.00 (3.25-4.00)	4.00 (3.00-5.00)	p=0.782 ^b
Digit span task backward - total (controls – n=12, TBI – n=21)	18.00 (13.00-20.00)	20.00 (12.00-30.00)	p=0.671 ^b
Corsi forward score (controls – n=12, TBI – n=21)	8.50 (0.622)	8.19 (0.328)	p=0.631 ^a
Corsi forward span (controls – n=12, TBI – n=21)	6.00 (5.25-7.00)	6.00 (5.00-6.00)	p=0.163 ^b
Corsi forward total (controls – n=12, TBI – n=21)	55.25 (6.372)	47.38 (3.187)	p=0.373 ^a
Corsi backward score (controls – n=12, TBI – n=21)	9.00 (6.00-10.00)	8.00 (7.00-10.00)	p=0.671 ^b
Corsi backward span (controls – n=12, TBI – n=21)	6.00 (4.00-6.00)	6.00 (5.00-6.00)	p=0.726 ^b
Corsi backward total (controls – n=12, TBI – n=21)	54.00 (30.00-60.00)	48.00 (35.00-60.00)	p=0.518 ^b

pc:percentile, sd: standard deviation; a -T-test; b- Mann-Whitney test

Table S2 – Performance and comparison between mTBI patients and controls on neuropsychological measures of episodic memory

Variables	Controls (SD, pc25-75)	mTBI (SD, pc25-75)	P value
Logical memory test - immediate recall (controls – n=12, TBI – n=21)	11.33 (1.214)	9.95 (0.989)	p=0.395 ^a
Logical memory test - delayed recall (controls – n=12, TBI – n=21)	10.25 (1.206)	8.86 (0.837)	p=0.339 ^a
Logical memory test – recognition (controls – n=12, TBI – n=21)	13.00 (10.00-13.75)	11.00 (9.00-13.50)	p=0.385 ^b
Rey complex figure test - copy (controls – n=12, TBI – n=21)	34.50 (32.25-35.75)	34.00 (32.00-35.00)	p=0.726 ^b
Rey complex figure test - immediate recall (controls – n=12, TBI – n=21)	24.00 (18.37-27.00)	34.00 (32.00-35.00)	p=0.175 ^b
Rey complex figure test - delayed recall (controls – n=12, TBI – n=21)	23.50 (18.62-26.75)	19.50 (15.25-23.00)	p=0.213 ^b

pc:percentile, sd: standard deviation; a -T-test; b- Mann-Whitney test

Table S3 – Performance and comparison between mTBI patients and controls on neuropsychological measures of verbal fluency

Variables	Controls (SD)	mTBI (SD)	P value
Verbal fluency task – letter F (controls – n=14, TBI – n=21)	13.07 (1.220)	11.29 (1.035)	p=0.276 ^a
Verbal fluency task – letter A (controls – n=14, TBI – n=21)	12.21 (1.159)	9.76 (0.839)	p=0.088 ^a
Verbal fluency task – letter S (controls – n=14, TBI – n=21)	10.71 (0.780)	9.81 (0.824)	p=0.454 ^a
Verbal fluency task – Total FAS (controls – n=14, TBI – n=21)	36.00 (2.643)	30.857 (2.399)	p=0.168 ^a
Verbal fluency task – animals (controls – n=14, TBI – n=21)	17.64 (1.507)	16.90 (1.129)	p=0.693 ^a
Verbal fluency task – fruits (controls – n=14, TBI – n=21)	15.14 (0.971)	14.43 (0.742)	p=0.558 ^a

Verbal fluency task alternated animals x fruits - pairs (controls – n=14, TBI – n=21)	8.64 (0.580)	8.24 (0.487)	p=0.599 ^a
Verbal fluency task alternated animals x fruits - Total (controls – n=14, TBI – n=21)	17.14 (0.999)	16.29 (0.831)	p=0.516 ^a

pc:percentile, sd: standard deviation; a -T-test; b- Mann-Whitney test

Additional correlations between executive measures and BIS-11

Neuropsychological measures of executive functioning were correlated to BIS-11 scores and factors to explore the association between tasks and self-report measures of impulsivity. BIS impulsivity scores (BIS total, BIS non-planning, BIS attentional, BIS motor, BIS 2F non-planning, and BIS 2F inhibitory control) correlated to measures of executive function (PCPT omission, PCPT commission, PCPT mean reaction time, Hayling B time, Hayling B score, Hayling B errors, Hayling time B-A, FDT inhibition and FDT flexibility) in patients and controls (N=34). It was found that BIS total correlated positively with PCPT omission ($r=0.435$, $p=0.010$) and Hayling B score ($r=0.381$, $p=0.029$), and correlated negatively with Hayling B errors ($r=-0.380$, $p=0.029$). BIS motor correlated positively with both PCPT omission ($r=0.479$, $p=0.004$) and PCPT commission ($r=0.489$, $p=0.003$). BIS attention correlated positively with Hayling B score ($r=0.394$, $p=0.023$) and negatively with Hayling B time ($r=-0.373$, $p=0.033$), Hayling B errors ($r=-0.383$, $p=0.028$) and Hayling time B-A ($r=-0.455$, $p=0.008$). Finally, BIS 2F inhibitory control correlated positively with PCPT omission ($r=0.385$, $p=0.025$), and Hayling B score ($r=0.390$, $p=0.025$) and negatively with Hayling B errors ($r=-0.385$, $p=0.027$). No other correlation was statistically significant (all $p>0.05$).

Table S4 - Spearman correlations between biomarkers and neuropsychological tests - n=21

	Copeptin	MMP9	Lipocalin-2/ NGAL	LIGHT/ TNFSF14	APP	NCAM
FDT inhibition	-0.484*	-0.312	-0.176	-0.116	-0.091	0.358
Rey complex figure - copy	-0.526*	-0.267	0.278	-0.105	0.011	0.195
Hayling A time	0.556**	0.159	0.042	0.063	0.229	-0.250
Hayling B-A	-0.006	-0.441*	-0.096	-0.144	-0.040	-0.237
Verbal fluency task - fruits	0.012	-0.009	0.511*	-0.041	0.010	-0.141
Verbal fluency task – animals	-0.232	0.026	0.505*	0.037	0.142	-0.100

*p<0.05; **p<0.01; FDT – Five Digit Test

References

- Adriani, W., Ognibene, E., Heuland, E., Ghirardi, O., Caprioli, A., & Laviola, G. (2006). Motor impulsivity in APP-SWE mice: a model of Alzheimer's disease. *Behav Pharmacol*, *17*(5-6), 525-533. <https://doi.org/10.1097/00008877-200609000-00019>
- Ariza, M., Matarin, M. D., Junque, C., Mataro, M., Clemente, I., Moral, P., Antonia Poca, M., Garnacho, A., & Sahuquillo, J. (2006). Influence of Angiotensin-converting enzyme polymorphism on neuropsychological subacute performance in moderate and severe traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *18*(1), 39-44. <https://doi.org/10.1176/jnp.18.1.39>
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol*, *108*, 44-79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Barker-Collo, S., Jones, K., Theadom, A., Starkey, N., Dowell, A., McPherson, K., Ameratunga, S., Dudley, M., Te Ao, B., Feigin, V., & Group, B. R. (2015). Neuropsychological outcome and its correlates in the first year after adult mild traumatic brain injury: A population-based New Zealand study. *Brain Inj*, *29*(13-14), 1604-1616. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1075143>
- Barker, J. M., Torregrossa, M. M., & Taylor, J. R. (2012). Low prefrontal PSA-NCAM confers risk for alcoholism-related behavior. *Nat Neurosci*, *15*(10), 1356-1358. <https://doi.org/10.1038/nn.3194>
- Barr, W. B. (2014). Mild traumatic brain injury. In M. S. A. M. Sander (Ed.), *Clinical handbooks in neuropsychology. Handbook on the neuropsychology of traumatic brain injury* (pp. 347–369). Springer Science + Business Media. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0784-7_18
- Begum, G., Reddy, R., Yakoub, K. M., Belli, A., Davies, D. J., & Di Pietro, V. (2020). Differential Expression of Circulating Inflammatory Proteins Following Sport-Related Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci*, *21*(4). <https://doi.org/10.3390/ijms21041216>
- Bellani, M., Hatch, J. P., Nicoletti, M. A., Ertola, A. E., Zunta-Soares, G., Swann, A. C., Brambilla, P., & Soares, J. C. (2012). Does anxiety increase impulsivity in patients with bipolar disorder or major depressive disorder? *J Psychiatr Res*, *46*(5), 616-621. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.016>
- Bjork, J. M., Burroughs, T. K., Franke, L. M., Pickett, T. C., Johns, S. E., Moeller, F. G., & Walker, W. C. (2017). Rapid-Response Impulsivity Predicts Depression and Posttraumatic Stress Disorder Symptomatology at 1-Year Follow-Up in Blast-Exposed Service Members. *Arch Phys Med Rehabil*, *98*(8), 1646-1651 e1641. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.03.022>
- Blumbergs, P. C., Scott, G., Manavis, J., Wainwright, H., Simpson, D. A., & McLean, A. J. (1995). Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. *J Neurotrauma*, *12*(4), 565-572. <https://doi.org/10.1089/neu.1995.12.565>
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol*, *21*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>
- Burgess, PW; Shallice, T. (1997). The Hayling and Brixton tests. Thurston, Suffolk: Thames Valley Test Company
- Caglayan, B., Kilic, E., Dalay, A., Altunay, S., Tuzcu, M., Erten, F., Orhan, C., Gunal, M. Y., Yulug, B., Juturu, V., & Sahin, K. (2019). Allyl isothiocyanate attenuates

- oxidative stress and inflammation by modulating Nrf2/HO-1 and NF-kappaB pathways in traumatic brain injury in mice. *Mol Biol Rep*, 46(1), 241-250. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4465-4>
- Castello, L. M., Salmi, L., Zanotti, I., Gardino, C. A., Baldrighi, M., Settanni, F., & Avanzi, G. C. (2018). The increase in copeptin levels in mild head trauma does not predict the severity and the outcome of brain damage. *Biomark Med*, 12(6), 555-563. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0041>
- Cevik, S., Ozgenc, M. M., Guneyk, A., Evran, S., Akkaya, E., Calis, F., Katar, S., Soyalp, C., Hanimoglu, H., & Kaynar, M. Y. (2019). NRG1, S100B and GFAP levels are significantly increased in patients with structural lesions resulting from mild traumatic brain injuries. *Clin Neurol Neurosurg*, 183, 105380. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105380>
- Chen, C. J., Wu, C. H., Liao, Y. P., Hsu, H. L., Tseng, Y. C., Liu, H. L., & Chiu, W. T. (2012). Working memory in patients with mild traumatic brain injury: functional MR imaging analysis. *Radiology*, 264(3), 844-851. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112154>
- Choi, K. S., Cho, Y., Jang, B. H., Kim, W., Ahn, C., Lim, T. H., & Yi, H. J. (2017). Prognostic role of copeptin after traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Emerg Med*, 35(10), 1444-1450. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.04.038>
- Christ-Crain, M., & Fenske, W. (2016). Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*, 12(3), 168-176. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.224>
- Cremer, H., Chazal, G., Lledo, P. M., Rougon, G., Montaron, M. F., Mayo, W., Le Moal, M., & Abrous, D. N. (2000). PSA-NCAM: an important regulator of hippocampal plasticity. *Int J Dev Neurosci*, 18(2-3), 213-220. [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(99\)00090-8](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(99)00090-8)
- Croall, I. D., Cowie, C. J., He, J., Peel, A., Wood, J., Aribisala, B. S., Mitchell, P., Mendelow, A. D., Smith, F. E., Millar, D., Kelly, T., & Blamire, A. M. (2014). White matter correlates of cognitive dysfunction after mild traumatic brain injury. *Neurology*, 83(6), 494-501. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000666>
- Cyders, M. A. (2012). The relationship between self-report and lab task conceptualizations of impulsivity [Brief Report]. *Journal of Research in Personality*, 46, 121-124. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2011.11.005>
- de Freitas Cardoso, M. G., Faleiro, R. M., de Paula, J. J., Kummer, A., Caramelli, P., Teixeira, A. L., de Souza, L. C., & Miranda, A. S. (2019). Cognitive Impairment Following Acute Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*, 10, 198. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00198>
- de Paula, J. J., Costa, D. S., Miranda, D. M., & Romano-Silva, M. A. (2018). Brazilian version of the Cognitive Failures Questionnaire (CFQ): cross-cultural adaptation and evidence of validity and reliability. *Braz J Psychiatry*, 40(3), 312-315. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2227>
- de Paula, J. J., Paiva, G. C. C., & Costa, D. S. (2015). Use of a modified version of the switching verbal fluency test for the assessment of cognitive flexibility. *Dement Neuropsychol*, 9(3), 258-264. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN93000008>
- Depue, B. E., Olson-Madden, J. H., Smolker, H. R., Rajamani, M., Brenner, L. A., & Banich, M. T. (2014). Reduced amygdala volume is associated with deficits in inhibitory control: a voxel- and surface-based morphometric analysis of

- comorbid PTSD/mild TBI. *Biomed Res Int*, 2014, 691505.
<https://doi.org/10.1155/2014/691505>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annu Rev Psychol*, 64, 135-168.
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dikmen, S., Machamer, J., & Temkin, N. (2017). Mild Traumatic Brain Injury: Longitudinal Study of Cognition, Functional Status, and Post-Traumatic Symptoms. *J Neurotrauma*, 34(8), 1524-1530.
<https://doi.org/10.1089/neu.2016.4618>
- Dimoska-Di Marco, A., McDonald, S., Kelly, M., Tate, R., & Johnstone, S. (2011). A meta-analysis of response inhibition and Stroop interference control deficits in adults with traumatic brain injury (TBI). *J Clin Exp Neuropsychol*, 33(4), 471-485. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.533158>
- Ferreira, A. C., Da Mesquita, S., Sousa, J. C., Correia-Neves, M., Sousa, N., Palha, J. A., & Marques, F. (2015). From the periphery to the brain: Lipocalin-2, a friend or foe? *Prog Neurobiol*, 131, 120-136.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.06.005>
- Figueiredo, V.L.M., Nascimento, E. Desempenhos nas Duas Tarefas do Subteste Dígitos do WISC- III e do WAIS-III. *Psicologia: teoria e pesquisa*. 2007; 23(3), 313-318
- Furtado, M., & Katzman, M. A. (2015). Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Res*, 229(1-2), 37-48. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.036>
- Gentleman, S. M., Nash, M. J., Sweeting, C. J., Graham, D. I., & Roberts, G. W. (1993). Beta-amyloid precursor protein (beta APP) as a marker for axonal injury after head injury. *Neurosci Lett*, 160(2), 139-144. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90398-5](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90398-5)
- Giegling, I., Chiesa, A., Mandelli, L., Gibiino, S., Hartmann, A. M., Moller, H. J., Schneider, B., Schnabel, A., Maurer, K., De Ronchi, D., Rujescu, D., & Serretti, A. (2010). Influence of neuronal cell adhesion molecule (NCAM1) variants on suicidal behaviour and correlated traits. *Psychiatry Res*, 179(2), 222-225.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.028>
- Grosssetete, M., Phelps, J., Arko, L., Yonas, H., & Rosenberg, G. A. (2009). Elevation of matrix metalloproteinases 3 and 9 in cerebrospinal fluid and blood in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 65(4), 702-708.
<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000351768.11363.48>
- Haque, A., Ray, S. K., Cox, A., & Banik, N. L. (2016). Neuron specific enolase: a promising therapeutic target in acute spinal cord injury. *Metab Brain Dis*, 31(3), 487-495. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9801-6>
- Ishiguro, H., Miyake, K., Tabata, K., Mochizuki, C., Sakurai, T., & Onaivi, E. S. (2019). Neuronal cell adhesion molecule regulating neural systems underlying addiction. *Neuropsychopharmacol Rep*, 39(1), 10-16.
<https://doi.org/10.1002/npr2.12038>
- Jakuszkowiak-Wojtn, K., Landowski, J., Wiglusz, M. S., & Cubala, W. J. (2015). Impulsivity in anxiety disorders. A critical review. *Psychiatr Danub*, 27 Suppl 1, S452-455. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417814>
- James, L. M., Strom, T. Q., & Leskela, J. (2014). Risk-taking behaviors and impulsivity among veterans with and without PTSD and mild TBI. *Mil Med*, 179(4), 357-363. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00241>

- Jauregi, A., Kessler, K., & Hassel, S. (2018). Linking Cognitive Measures of Response Inhibition and Reward Sensitivity to Trait Impulsivity. *Front Psychol*, *9*, 2306. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02306>
- Jeter, C. B., Hergenroeder, G. W., Hylin, M. J., Redell, J. B., Moore, A. N., & Dash, P. K. (2013). Biomarkers for the diagnosis and prognosis of mild traumatic brain injury/concussion. *J Neurotrauma*, *30*(8), 657-670. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2439>
- Juengst, S. B., Kumar, R. G., Arenth, P. M., & Wagner, A. K. (2014). Exploratory associations with tumor necrosis factor-alpha, disinhibition and suicidal endorsement after traumatic brain injury. *Brain Behav Immun*, *41*, 134-143. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.05.020>
- Kadziela-Olech, H., Cichocki, P., Chwiesko, J., Konstantynowicz, J., & Braszko, J. J. (2015). Serum matrix metalloproteinase-9 levels and severity of symptoms in boys with attention deficit hyperactivity disorder ADHD/hyperkinetic disorder HKD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *24*(1), 55-63. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0533-z>
- Kanefsky, R., Motamedi, V., Mithani, S., Mysliwiec, V., Gill, J. M., & Pattinson, C. L. (2019). Mild traumatic brain injuries with loss of consciousness are associated with increased inflammation and pain in military personnel. *Psychiatry Res*, *279*, 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.07.001>
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., & Garcia-Barrera, M. A. (2014). The neuropsychological outcomes of concussion: a systematic review of meta-analyses on the cognitive sequelae of mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*, *28*(3), 321-336. <https://doi.org/10.1037/neu0000037>
- Kessels, R. P., van den Berg, E., Ruis, C., & Brands, A. M. (2008). The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment*, *15*(4), 426-434. <https://doi.org/10.1177/1073191108315611>
- Kessels, R. P., van Zandvoort, M. J., Postma, A., Kappelle, L. J., & de Haan, E. H. (2000). The Corsi Block-Tapping Task: standardization and normative data. *Appl Neuropsychol*, *7*(4), 252-258. https://doi.org/10.1207/S15324826AN0704_8
- Kim, H. J., Tsao, J. W., & Stanfill, A. G. (2018). The current state of biomarkers of mild traumatic brain injury. *JCI Insight*, *3*(1). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.97105>
- Kleindienst, A., Brabant, G., Morgenthaler, N. G., Dixit, K. C., Parsch, H., & Buchfelder, M. (2010). Following brain trauma, copeptin, a stable peptide derived from the AVP precursor, does not reflect osmoregulation but correlates with injury severity. *Acta Neurochir Suppl*, *106*, 221-224. https://doi.org/10.1007/978-3-211-98811-4_41
- Kois, L. E., Blakey, S. M., Gardner, B. O., McNally, M. R., Johnson, J. L., Hamer, R. M., & Elbogen, E. B. (2018). Neuropsychological correlates of self-reported impulsivity and informant-reported maladaptive behaviour among veterans with posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury history. *Brain Inj*, *32*(12), 1484-1491. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1497205>
- Korkmaz, S., Ustundag, B., Ozer, O., Tasc, G., Kaya, S., Atescelik, M., & Atmaca, M. (2016). Copeptin levels and blood lipid profile in borderline patients with or without self-mutilation. *S Afr J Psychiatr*, *22*(1), 976. <https://doi.org/10.4102/sajpspsychiatry.v22i1.976>
- Kristman, V. L., Borg, J., Godbolt, A. K., Salmi, L. R., Cancelliere, C., Carroll, L. J., Holm, L. W., Nygren-de Boussard, C., Hartvigsen, J., Abara, U., Donovan, J., &

- Cassidy, J. D. (2014). Methodological issues and research recommendations for prognosis after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*, *95*(3 Suppl), S265-277. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.04.026>
- Levin, H. S., & Diaz-Arrastia, R. R. (2015). Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *Lancet Neurol*, *14*(5), 506-517. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00002-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00002-2)
- Leyton-Jaimes, M. F., Kahn, J., & Israelson, A. (2018). Macrophage migration inhibitory factor: A multifaceted cytokine implicated in multiple neurological diseases. *Exp Neurol*, *301*(Pt B), 83-91. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.06.021>
- Li, Y., Yang, Z., Liu, B., Valdez, C., Chavko, M., & Cancio, L. C. (2019). Low-Level Primary Blast Induces Neuroinflammation and Neurodegeneration in Rats. *Mil Med*, *184*(Suppl 1), 265-272. <https://doi.org/10.1093/milmed/usy330>
- Lopez-Larson, M., King, J. B., McGlade, E., Bueler, E., Stoeckel, A., Epstein, D. J., & Yurgelun-Todd, D. (2013). Enlarged thalamic volumes and increased fractional anisotropy in the thalamic radiations in veterans with suicide behaviors. *Front Psychiatry*, *4*, 83. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00083>
- Losy, J., Zaremba, J., & Skrobanski, P. (2005). CXCL1 (GRO-alpha) chemokine in acute ischaemic stroke patients. *Folia Neuropathol*, *43*(2), 97-102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16012911>
- Lunter, C. M., Carroll, E. L., Housden, C., Outtrim, J., Forsyth, F., Rivera, A., Maimaris, C., Boyle, A., Sahakian, B. J., Menon, D. K., & Newcombe, V. F. (2019). Neurocognitive testing in the emergency department: A potential assessment tool for mild traumatic brain injury. *Emerg Med Australas*, *31*(3), 355-361. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13163>
- Maas, A. I. R., Menon, D. K., Adelson, P. D., Andelic, N., Bell, M. J., Belli, A., Bragge, P., Brazinova, A., Buki, A., Chesnut, R. M., Citerio, G., Coburn, M., Cooper, D. J., Crowder, A. T., Czeiter, E., Czosnyka, M., Diaz-Arrastia, R., Dreier, J. P., Duhaime, A. C., Ercole, A., van Essen, T. A., Feigin, V. L., Gao, G., Giacino, J., Gonzalez-Lara, L. E., Gruen, R. L., Gupta, D., Hartings, J. A., Hill, S., Jiang, J. Y., Ketharanathan, N., Kompanje, E. J. O., Lanyon, L., Laureys, S., Lecky, F., Levin, H., Lingsma, H. F., Maegele, M., Majdan, M., Manley, G., Marsteller, J., Mascia, L., McFadyen, C., Mondello, S., Newcombe, V., Palotie, A., Parizel, P. M., Peul, W., Piercy, J., Polinder, S., Puybasset, L., Rasmussen, T. E., Rossaint, R., Smielewski, P., Soderberg, J., Stanworth, S. J., Stein, M. B., von Steinbuchel, N., Stewart, W., Steyerberg, E. W., Stocchetti, N., Synnot, A., Te Ao, B., Tenovuo, O., Theadom, A., Tibboel, D., Videtta, W., Wang, K. K. W., Williams, W. H., Wilson, L., Yaffe, K., In, T. P., & Investigators. (2017). Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*, *16*(12), 987-1048. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30371-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30371-X)
- Machado, C. A., Silva, A., de Miranda, A. S., Cordeiro, T. M. E., Ferreira, R. N., de Souza, L. C., Teixeira, A. L., & de Miranda, A. S. (2020). Immune-Based Therapies for Traumatic Brain Injury: Insights from Pre-Clinical Studies. *Curr Med Chem*, *27*(32), 5374-5402. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190710173234>
- Malloy-Diniz, L. F. M., P.; Leite, W.L.; Abreu, N.; Coutinho, G.; de Paula, J.J.; Tavares, H.; Vasconcelos, A. G.; Fuentes, D. (2010). Tradução e adaptação

- cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 59(2), 99-105.
- Mao, Y., Fisher, D. W., Yang, S., Keszycki, R. M., & Dong, H. (2020). Protein-protein interactions underlying the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and Alzheimer's disease. *PLoS One*, 15(1), e0226021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226021>
- Matzel, L. D., Babiarz, J., Townsend, D. A., Grossman, H. C., & Grumet, M. (2008). Neuronal cell adhesion molecule deletion induces a cognitive and behavioral phenotype reflective of impulsivity. *Genes Brain Behav*, 7(4), 470-480. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00382.x>
- McAllister, T. W. (2008). Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: evaluation and management. *World Psychiatry*, 7(1), 3-10. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00139.x>
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1783-1793. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>
- Mosti, C., & Coccaro, E. F. (2018). Mild Traumatic Brain Injury and Aggression, Impulsivity, and History of Other- and Self-Directed Aggression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 30(3), 220-227. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.17070141>
- Moustafa, A. A., Tindle, R., Frydecka, D., & Misiak, B. (2017). Impulsivity and its relationship with anxiety, depression and stress. *Compr Psychiatry*, 74, 173-179. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.01.013>
- Muller, U. C., Deller, T., & Korte, M. (2017). Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family. *Nat Rev Neurosci*, 18(5), 281-298. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.29>
- Newcombe, V. F., Outtrim, J. G., Chatfield, D. A., Manktelow, A., Hutchinson, P. J., Coles, J. P., Williams, G. B., Sahakian, B. J., & Menon, D. K. (2011). Parcellating the neuroanatomical basis of impaired decision-making in traumatic brain injury. *Brain*, 134(Pt 3), 759-768. <https://doi.org/10.1093/brain/awq388>
- Nitrini, R. (2008). Immediate recall of short stories depends on educational level. *Dement Neuropsychol*, 2(4), 310-314. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN20400014>
- Oliveira, M. S. R., M. S. . (2017). *Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e reprodução de figuras geométricas complexas*. Pearson Clinical Brasil.
- Ozga, J. E., Povroznik, J. M., Engler-Chiurazzi, E. B., & Vonder Haar, C. (2018). Executive (dys)function after traumatic brain injury: special considerations for behavioral pharmacology. *Behav Pharmacol*, 29(7), 617-637. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000430>
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, 51(6), 768-774. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1)
- Peacock, W. F. t., Van Meter, T. E., Mirshahi, N., Ferber, K., Gerwien, R., Rao, V., Sair, H. I., Diaz-Arrastia, R., & Korley, F. K. (2017). Derivation of a Three Biomarker Panel to Improve Diagnosis in Patients with Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*, 8, 641. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00641>
- Petrone, A. B., Gionis, V., Giersch, R., & Barr, T. L. (2017). Immune biomarkers for the diagnosis of mild traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, 40(4), 501-508. <https://doi.org/10.3233/NRE-171437>

- Piper, B., Mueller, S. T., Talebzadeh, S., & Ki, M. J. (2016). Evaluation of the validity of the Psychology Experiment Building Language tests of vigilance, auditory memory, and decision making. *PeerJ*, 4, e1772. <https://doi.org/10.7717/peerj.1772>
- Powell, J. R., Boltz, A. J., DeCicco, J. P., Chandran, A., DeLellis, S. M., Healy, M. L., Kane, S. F., Lynch, J. H., Means, G. E., Hackney, A. C., & Mihalik, J. P. (2020). Neuroinflammatory Biomarkers Associated With Mild Traumatic Brain Injury History in Special Operations Forces Combat Soldiers. *J Head Trauma Rehabil*, 35(5), 300-307. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000598>
- Prasetyo, E., Asadul Islam, A., Hatta, M., Widodo, D., & Pattelongi, I. (2017). The Profile of MMP-9, MMP-9 mRNA Expression, -1562 C/T Polymorphism and Outcome in High-risk Traumatic Brain Injury: The Effect of Therapeutic Mild Hypothermia. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 57(11), 612-619. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2016-0322>
- Rebetez, M. M. L., Rochat, L., Ghisletta, P., Walder, B., & Van der Linden, M. (2015). Association between impulsivity, emotional/behavioural hyperactivation and functional outcome one year after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 29(10), 1175-1181. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1035326>
- Redell, J. B., Moore, A. N., Grill, R. J., Johnson, D., Zhao, J., Liu, Y., & Dash, P. K. (2013). Analysis of functional pathways altered after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 30(9), 752-764. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2437>
- Rempe, R. G., Hartz, A. M. S., & Bauer, B. (2016). Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab*, 36(9), 1481-1507. <https://doi.org/10.1177/0271678X16655551>
- Rocha, N. P., Simoes, E. S. A. C., Prestes, T. R. R., Feracin, V., Machado, C. A., Ferreira, R. N., Teixeira, A. L., & de Miranda, A. S. (2018). RAS in the Central Nervous System: Potential Role in Neuropsychiatric Disorders. *Curr Med Chem*, 25(28), 3333-3352. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180226102358>
- Rochat, L., Beni, C., Annoni, J. M., Vuadens, P., & Van der Linden, M. (2013). How inhibition relates to impulsivity after moderate to severe traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*, 19(8), 890-898. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000672>
- Sedó, M. d. P., J. J.; Malloy-Diniz, L.F. (2015). *O teste dos cinco dígitos*. Hogrefe CETEPP.
- Shan, R., Szmydynger-Chodobska, J., Warren, O. U., Mohammad, F., Zink, B. J., & Chodobski, A. (2016). A New Panel of Blood Biomarkers for the Diagnosis of Mild Traumatic Brain Injury/Concussion in Adults. *J Neurotrauma*, 33(1), 49-57. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3811>
- Shen, I. H., Lin, Y. J., Chen, C. L., & Liao, C. C. (2020). Neural Correlates of Response Inhibition and Error Processing in Individuals with Mild Traumatic Brain Injury: An Event-Related Potential Study. *J Neurotrauma*, 37(1), 115-124. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6122>
- Siqueira, LS, Scherer, LC, Reppold, CT; Fonseca, RP. (2010). Hayling Test - adult version: applicability in the assessment of executive functions in children. *Psychology & Neuroscience*, 3(2), 189-194. <https://dx.doi.org/10.3922/j.psns.2010.2.008>
- Sonar, S., & Lal, G. (2015). Role of Tumor Necrosis Factor Superfamily in Neuroinflammation and Autoimmunity. *Front Immunol*, 6, 364. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00364>

- Sulhan, S., Lyon, K. A., Shapiro, L. A., & Huang, J. H. (2020). Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: Pathophysiology and potential therapeutic targets. *J Neurosci Res*, *98*(1), 19-28. <https://doi.org/10.1002/jnr.24331>
- Sun, D., Bullock, M. R., Altememi, N., Zhou, Z., Hagood, S., Rolfe, A., McGinn, M. J., Hamm, R., & Colello, R. J. (2010). The effect of epidermal growth factor in the injured brain after trauma in rats. *J Neurotrauma*, *27*(5), 923-938. <https://doi.org/10.1089/neu.2009.1209>
- Sun, Y., Bai, L., Niu, X., Wang, Z., Yin, B., Bai, G., Zhang, D., Gan, S., Sun, C., Wang, S., Zhu, F., & Zhang, M. (2019). Elevated Serum Levels of Inflammation-Related Cytokines in Mild Traumatic Brain Injury Are Associated With Cognitive Performance. *Front Neurol*, *10*, 1120. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01120>
- Theadom, A., Parag, V., Dowell, T., McPherson, K., Starkey, N., Barker-Collo, S., Jones, K., Ameratunga, S., Feigin, V. L., & Group, B. R. (2016). Persistent problems 1 year after mild traumatic brain injury: a longitudinal population study in New Zealand. *Br J Gen Pract*, *66*(642), e16-23. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X683161>
- Theadom, A., Starkey, N., Barker-Collo, S., Jones, K., Ameratunga, S., Feigin, V., & Group, B. I. y. R. (2018). Population-based cohort study of the impacts of mild traumatic brain injury in adults four years post-injury. *PLoS One*, *13*(1), e0191655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191655>
- Travis Seidl, J. N., Pastorek, N. J., Troyanskaya, M., & Scheibel, R. S. (2015). Neuropsychological and behavioral correlates of impulsiveness in veterans with and without mild traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*, *37*(1), 84-91. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.989817>
- Vafadari, B., Salamian, A., & Kaczmarek, L. (2016). MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. *J Neurochem*, *139* Suppl 2, 91-114. <https://doi.org/10.1111/jnc.13415>
- Varea, E., Guirado, R., Gilabert-Juan, J., Marti, U., Castillo-Gomez, E., Blasco-Ibanez, J. M., Crespo, C., & Nacher, J. (2012). Expression of PSA-NCAM and synaptic proteins in the amygdala of psychiatric disorder patients. *J Psychiatr Res*, *46*(2), 189-197. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.10.011>
- Vasconcelos, A. G. T., M. L. M.; Malloy-Diniz, L.; Correa, H. (2015). Impulsivity components measured by the Brazilian version of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). *Psicologia Reflexão e Crítica*, *28*(1), 96-105. <https://doi.org/10.1590/1678-7153.201528111>
- Wechsler D. Escala Wechsler abreviada de inteligência – WASI: manual; adaptação e padronização brasileira de Trentinoi CM, Yates, DB, Heck, VS. [tradução Carraro ALL & Wagner F.]. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2014.
- Woodcock, T., & Morganti-Kossmann, M. C. (2013). The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol*, *4*, 18. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00018>
- Wu, Y., Wu, H., Guo, X., Pluimer, B., & Zhao, Z. (2020). Blood-Brain Barrier Dysfunction in Mild Traumatic Brain Injury: Evidence From Preclinical Murine Models. *Front Physiol*, *11*, 1030. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01030>
- Xu, B., Sandrini, M., Levy, S., Volochayev, R., Awosika, O., Butman, J. A., Pham, D. L., & Cohen, L. G. (2017). Lasting deficit in inhibitory control with mild traumatic brain injury. *Sci Rep*, *7*(1), 14902. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14867-y>

- Yang, D. B., Yu, W. H., Dong, X. Q., Zhang, Z. Y., Du, Q., Zhu, Q., Che, Z. H., Wang, H., Shen, Y. F., & Jiang, L. (2017). Serum macrophage migration inhibitory factor concentrations correlate with prognosis of traumatic brain injury. *Clin Chim Acta*, 469, 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.03.030>
- Yu, Y., Yu, Y., & Lin, Y. (2020). Anxiety and depression aggravate impulsiveness: the mediating and moderating role of cognitive flexibility. *Psychol Health Med*, 25(1), 25-36. <https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1601748>
- Yurgelun-Todd, D. A., Bueler, C. E., McGlade, E. C., Churchwell, J. C., Brenner, L. A., & Lopez-Larson, M. P. (2011). Neuroimaging correlates of traumatic brain injury and suicidal behavior. *J Head Trauma Rehabil*, 26(4), 276-289. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e31822251dc>
- Zetterberg, H., & Blennow, K. (2016). Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nat Rev Neurol*, 12(10), 563-574. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.127>
- Zhang, J., Wang, H., Li, Y., Zhang, H., Liu, X., Zhu, L., & Dong, L. (2021). The diagnosis and prognostic value of plasma copeptin in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*, 42(2), 539-551. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-05019-8>
- Zhang, Z. Y., Zhang, L. X., Dong, X. Q., Yu, W. H., Du, Q., Yang, D. B., Shen, Y. F., Wang, H., Zhu, Q., Che, Z. H., Liu, Q. J., Jiang, L., & Du, Y. F. (2014). Comparison of the performances of copeptin and multiple biomarkers in long-term prognosis of severe traumatic brain injury. *Peptides*, 60, 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.07.016>
- Zhao, J., Chen, H., Zhang, M., Zhang, Y., Qian, C., Liu, Y., He, S., Zou, Y., & Liu, H. (2016). Early expression of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with neurological severity immediately after traumatic brain injury. *J Neurol Sci*, 368, 392-398. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.060>
- Zhuang, Y. F., & Li, J. (2013). Serum EGF and NGF levels of patients with brain injury and limb fracture. *Asian Pac J Trop Med*, 6(5), 383-386. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60043-7](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60043-7)
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- Ziliotto, N., Marchetti, G., Straudi, S., Tisato, V., Lavezzi, S., Manfredini, F., Basaglia, N., & Bernardi, F. (2019). Soluble neural cell adhesion molecule and behavioural recovery in minimally conscious patients undergoing transcranial direct current stimulation. *Clin Chim Acta*, 495, 374-376. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.05.008>

7 – Discussão geral da tese

O primeiro estudo indicou que pacientes com TCE leve apresentaram pior desempenho em habilidades de cognição geral, memória episódica e funcionamento executivo em comparação a controles saudáveis dentro de até 24 horas pós TCE. Conforme observado, fatores como o nível de escolaridade parecem influenciar no desempenho observado nesse estágio agudo, de forma que pacientes com nível de escolaridade mais baixo apresentaram pior desempenho cognitivo.

No segundo estudo, observou-se que a maior parte dos estudos incluídos na revisão (66%) trazem evidências de impulsividade em pacientes com TCE, sejam por medidas de testes neuropsicológicos ou de escalas de autorrelato. Contudo, os estudos variaram em relação a: 1) método utilizado para identificar o TCE e sua gravidade; 2) inclusão de níveis de diferentes gravidades do TCE; 3) tempo desde a ocorrência do TCE; 4) instrumentos utilizados para medir aspectos da impulsividade. Tais divergências impedem a comparação entre os estudos e a compreensão sobre as dimensões da impulsividade que estariam presentes no TCE - ação impulsiva, escolha impulsiva, impulsividade de traço (MacKillop et al., 2016) - e se haveria diferença em função da gravidade do TCE. Por fim, não foram encontrados estudos que investigassem pacientes com TCE leve não militar por meio de escalas de autorrelato de impulsividade.

No terceiro estudo, houve diferença significativa entre os participantes em relação à impulsividade, com o grupo de pacientes com TCE leve apresentando significativamente maiores escores em impulsividade motora, impulsividade por não planejamento (solução de 2 fatores encontrada na versão brasileira) e na escala de impulsividade total em comparação aos controles. Além disso, a impulsividade por não-planejamento (2 fatores)

esteve significativamente associada ao grupo de TCE, reforçando essa relação. Esses achados são similares aos observados por RoCHAT et al, Yurgelun-Todd et al, McHugh & Wood e Wood & McHugh em pacientes com TCE moderado a grave, nos quais pacientes com TCE foram significativamente mais impulsivos que controles em medidas de autorrelato.

Contrário à nossa hipótese inicial, observamos que não houve diferença significativa entre o desempenho de pacientes com TCE leve (avaliados em até 30 dias pós TCE) e controles nas medidas de funcionamento executivo, incluindo as medidas de controle inibitório (Teste dos cinco dígitos, Teste de Hayling e PEBL *Continuous Performance Task*). Esse achado, em conjunto à observação de níveis elevados de impulsividade medida pela BIS-11 em pacientes quando comparados a controles, apontam para uma dissociação entre as diferentes medidas que refletem impulsividade – testes neuropsicológicos que avaliam aspectos cognitivos e comportamentais *versus* escalas de autorrelato. Tal dissociação também foi observada por Mariano et al (2019) em pacientes com variante comportamental da demência frontotemporal e pacientes com doença de Alzheimer, no qual testes de controle inibitório não diferenciaram os quadros clínicos, mas a BIS-11 sim. A dissociação entre as medidas cognitivo-comportamentais e de autorrelato de impulsividade também é demonstrada por MacKillop et al (2016) que, ao avaliar a estrutura latente da impulsividade, encontrou uma divisão em três dimensões: ação impulsiva (compreende as tarefas cognitivo-comportamentais de controle inibitório), escolha impulsiva (compreende tarefas de postergação de recompensa e tomada de decisão) e traço impulsivo de personalidade (compreende as escalas de autorrelato). Desta forma, podemos concluir que as tarefas neuropsicológicas e escalas de autorrelato provavelmente estão mesurando diferentes aspectos da impulsividade. Reforçando essa hipótese, de acordo com Moeller (2001) e Cyders et al. (2016), tarefas

comportamentais como os testes neuropsicológicos parecem capturar bem, de forma objetiva, o funcionamento impulsivo do indivíduo no momento da avaliação, enquanto escalas de autorrelato refletem, de forma subjetiva, o comportamento do indivíduo ao longo do tempo, correspondendo a tendências mais gerais.

De forma similar ao observado em relação às funções executivas, também não foi encontrada diferença em outras medidas cognitivas de memória episódica verbal e visual e de fluência verbal. De forma geral, é relatado na literatura que pacientes com TCE leve apresentam estimativa de recuperação cognitiva completa em até 90 dias pós TCE para a população geral, e cerca de sete dias para atletas (Karr et al., 2014). Presume-se que a ausência de diferenças cognitivas em relação ao grupo controle no tempo de até 30 dias se deva por algum aspecto relacionado à recuperação desses pacientes desde o TCE. Alterações induzidas pelo TCE, como estiramento de axônios e vasos podem causar mudanças no funcionamento cerebral com conseqüente comprometimento no funcionamento cognitivo, que se resolveriam à medida em que essas estruturas retornem à sua homeostase (Bigler, 2008). Outra hipótese que poderia explicar nossos achados seria em relação à validade ecológica da avaliação neuropsicológica, ou seja, os testes utilizados, principalmente aqueles realizados em papel e lápis, não seriam sensíveis o suficiente para detectar alterações cognitivas que ocorrem no dia a dia do paciente com TCE leve após o estágio agudo (Bigler, 2008; Bigler et al., 2013).

Nossos resultados mostram-se similares aos resultados observados por Chen et al (Chen et al., 2012), que não encontraram diferenças significativas no desempenho de memória de trabalho e de controle inibitório (erros de comissão no *Continuous Performance Task*) entre controles e pacientes com TCE leve, cerca de um mês após o TCE. Entretanto, esses autores observaram diferenças no padrão de ativação cerebral desses pacientes (medido

por meio de ressonância magnética funcional) comparado a controles ao executar tarefa de memória de trabalho com maior nível de dificuldade. O nosso resultado também se mostra convergente com o observado no estudo de Shen et al (Shen et al., 2020), que também não encontrou diferenças na performance entre pacientes com TCE leve e controles na tarefa CPT. Entretanto, em outra tarefa computadorizada utilizada no estudo – *Stop-signal task* – foi observada diferença entre pacientes e controles no tempo de reação em situações que demandam inibição da resposta em curso, com maior tempo para os pacientes (Shen et al., 2020). Dessa forma, podemos inferir que o nível de exigência da habilidade de controle inibitório demandado pelas tarefas utilizadas poderia ser um fator importante para explicar os nossos achados.

O estudo 3 apresenta uma limitação que merece ser pontuada. O número pequeno de participantes dos grupos pode ter influenciado o resultado aqui observado, além de limitar possíveis generalizações. Além disso, devido ao desenho transversal, não é possível inferir causalidade em relação ao TCE leve e a impulsividade, embora tal relação possa ser bidirecional. Futuros estudos são necessários para compreender melhor essa relação.

Diversos marcadores se apresentaram alterados no TCE leve em comparação a controles. Observa-se que os marcadores mais investigados nessa população como S100B, GFAP, IL-1 beta, IL-6 e TNF alfa (Chaban et al., 2020; Kim et al., 2018; Zetterberg & Blennow, 2016) não estiveram alterados em nossa amostra. Diferenças no tempo de avaliação desses marcadores (tempo agudo x subagudo), especificidades da amostra (presença alterações intracranianas em tomografia computadorizada de crânio no estágio agudo) e tamanho da amostra podem justificar essa divergência.

Encontramos associação de alguns marcadores com a impulsividade que possivelmente estariam refletindo diferentes aspectos fisiológicos que, por sua vez, estariam

relacionados com o TCE leve, como alterações no funcionamento vascular (Copeptina, ECA), lesão neuronal (APP) e inflamação (MMP-9, LIGHT, Lipocalin-2). Devido ao caráter exploratório dessas análises, esses achados devem ser melhor investigados em amostras maiores, servindo de norte para investigações futuras.

8 – Conclusão e considerações finais

De acordo com os dados observados no estudo 1 (artigo), pacientes com TCE leve apresentam alterações cognitivas em fase aguda (até 24 horas após o TCE) quando comparados a controles, principalmente em relação à memória episódica e às funções executivas. No estudo 2 (revisão sistemática), observam-se, de maneira geral, indícios de impulsividade no TCE por meio de medidas cognitivas, comportamentais e de autorrelato. Contudo, não foi possível identificar a relação entre as diferentes dimensões relacionadas às medidas de impulsividade e as diferentes gravidades de TCE. Por fim, no estudo 3 (artigo sobre impulsividade no TCE leve), observa-se que pacientes são mais impulsivos que controles, com maior nível de impulsividade geral, impulsividade motora e por falta de planejamento, mas com padrão similar de respostas em testes de controle inibitório, sugerindo a ocorrência de uma dissociação cognitivo-comportamental. Adicionalmente, pacientes com TCE leve apresentam diferenças nos níveis de diversos marcadores no sangue que indicam alterações inflamatórias, vasculares e neurais, o que aponta para alterações fisiológicas decorrentes do TCE leve. Finalmente, diversos marcadores estiveram associados à impulsividade, podendo refletir alterações fisiológicas relacionadas.

9 – Referências

- Andrade, A. F., Paiva, W. S., Amorim, R. L., Figueiredo, E. G., Rusafa Neto, E., & Teixeira, M. J. (2009). [The pathophysiological mechanisms following traumatic brain injury]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 55(1), 75-81.
<https://doi.org/10.1590/s0104-42302009000100020> (Mecanismos de lesao cerebral no traumatismo craneoencefalico.)
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn Sci*, 18(4), 177-185.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol*, 108, 44-79.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Barker-Collo, S., Jones, K., Theadom, A., Starkey, N., Dowell, A., McPherson, K., Ameratunga, S., Dudley, M., Te Ao, B., Feigin, V., & Group, B. R. (2015). Neuropsychological outcome and its correlates in the first year after adult mild traumatic brain injury: A population-based New Zealand study. *Brain Inj*, 29(13-14), 1604-1616. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1075143>
- Barker-Collo, S., Theadom, A., Jones, K., Starkey, N., Kahan, M., & Feigin, V. (2018). Depression and anxiety across the first 4 years after mild traumatic brain injury: findings from a community-based study. *Brain Inj*, 32(13-14), 1651-1658.
<https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1540797>
- Barr, W. B. (2014). Mild traumatic brain injury. In M. S. A. M. Sander (Ed.), *Clinical handbooks in neuropsychology. Handbook on the neuropsychology of traumatic brain injury* (pp. 347–369). Springer Science + Business Media.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0784-7_18
- Barragan-Hervella, R., Montiel-Jarquín, A., Limón-Serrano, I., Escobedo-Sosa, V., & Loria-Castellanos, J. (2016). [Direct cost of primary care of mild traumatic brain injury in adults by GRD in third level of care]. *Gac Med Mex*, 152(6), 755-760.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861473> (Costo directo de la atencion primaria del traumatismo craneoencefalico (TCE) leve en adultos mediante grupos relacionados por el diagnostico (GRD) en el tercer nivel de atencion medica.)
- Bauer, M. E., & Teixeira, A. L. (2019). Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci*, 1437(1), 57-67.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13712>
- Beato, R. G., Nitrini, R., Formigoni, A. P., & Caramelli, P. (2007). Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB): Preliminary data on administration to healthy elderly. *Dement Neuropsychol*, 1(1), 59-65.
<https://doi.org/10.1590/S1980-57642008DN10100010>
- Bigler, E. D. (2008). Neuropsychology and clinical neuroscience of persistent post-concussive syndrome. *J Int Neuropsychol Soc*, 14(1), 1-22.
<https://doi.org/10.1017/S135561770808017X>
- Bigler, E. D., Farrer, T. J., Pertab, J. L., James, K., Petrie, J. A., & Hedges, D. W. (2013). Reaffirmed limitations of meta-analytic methods in the study of mild traumatic brain injury: a response to Rohling et al. *Clin Neuropsychol*, 27(2), 176-214.
<https://doi.org/10.1080/13854046.2012.693950>

- Bjork, J. M., Burroughs, T. K., Franke, L. M., Pickett, T. C., Johns, S. E., Moeller, F. G., & Walker, W. C. (2017). Rapid-Response Impulsivity Predicts Depression and Posttraumatic Stress Disorder Symptomatology at 1-Year Follow-Up in Blast-Exposed Service Members. *Arch Phys Med Rehabil*, *98*(8), 1646-1651 e1641. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.03.022>
- Bomyea, J., Flashman, L. A., Zafonte, R., Andaluz, N., Coimbra, R., George, M. S., Grant, G. A., Marx, C. E., McAllister, T. W., Shutter, L., Lang, A. J., & Stein, M. B. (2019). Associations between neuropsychiatric and health status outcomes in individuals with probable mTBI. *Psychiatry Res*, *272*, 531-539. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.021>
- Bonnelle, V., Ham, T. E., Leech, R., Kinnunen, K. M., Mehta, M. A., Greenwood, R. J., & Sharp, D. J. (2012). Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *109*(12), 4690-4695. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113455109>
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol*, *21*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>
- Brucki, S. M., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H., & Okamoto, I. H. (2003). [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*, *61*(3B), 777-781. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2003000500014> (Sugestoes para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil.)
- Burg, J. S., Burrigh, R. G., & Donovan, P. J. (1995). Performance data for traumatic brain-injured subjects on the Gordon Diagnostic System (GDS) tests of attention. *Brain Inj*, *9*(4), 395-403. <https://doi.org/10.3109/02699059509005779>
- Carroll, L. J., Cassidy, J. D., Holm, L., Kraus, J., Coronado, V. G., & Injury, W. H. O. C. C. T. F. o. M. T. B. (2004). Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*(43 Suppl), 113-125. <https://doi.org/10.1080/16501960410023877>
- Carvalho, L. F. P., G.; Reis, A. M.; Silva, R. G. C. (2017). Personalidade: o panorama nacional sob o foco das definições internacionais. *Psicologia em Revista*, *23*(1), 123-146.
- Chaban, V., Clarke, G. J. B., Skandsen, T., Islam, R., Einarsen, C. E., Vik, A., Damas, J. K., Mollnes, T. E., Haberg, A. K., & Pischke, S. E. (2020). Systemic Inflammation Persists the First Year after Mild Traumatic Brain Injury: Results from the Prospective Trondheim Mild Traumatic Brain Injury Study. *J Neurotrauma*, *37*(19), 2120-2130. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6963>
- Chamorro, J., Bernardi, S., Potenza, M. N., Grant, J. E., Marsh, R., Wang, S., & Blanco, C. (2012). Impulsivity in the general population: a national study. *J Psychiatr Res*, *46*(8), 994-1001. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.023>
- Chang, H. B., Munroe, S., Gray, K., Porta, G., Douaihy, A., Marsland, A., Brent, D., & Melhem, N. M. (2019). The role of substance use, smoking, and inflammation in risk for suicidal behavior. *J Affect Disord*, *243*, 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.005>

- Chen, C. J., Wu, C. H., Liao, Y. P., Hsu, H. L., Tseng, Y. C., Liu, H. L., & Chiu, W. T. (2012). Working memory in patients with mild traumatic brain injury: functional MR imaging analysis. *Radiology*, *264*(3), 844-851. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112154>
- Chu, S. Y., Tsai, Y. H., Xiao, S. H., Huang, S. J., & Yang, C. C. (2017). Quality of return to work in patients with mild traumatic brain injury: a prospective investigation of associations among post-concussion symptoms, neuropsychological functions, working status and stability. *Brain Inj*, *31*(12), 1674-1682. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1332783>
- Clarke, G. J. B., Skandsen, T., Zetterberg, H., Einarsen, C. E., Feyling, C., Follestad, T., Vik, A., Blennow, K., & Haberg, A. K. (2021). One-Year Prospective Study of Plasma Biomarkers From CNS in Patients With Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*, *12*, 643743. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.643743>
- Coccaro, E. F., Lee, R., & Coussons-Read, M. (2014). Elevated plasma inflammatory markers in individuals with intermittent explosive disorder and correlation with aggression in humans. *JAMA Psychiatry*, *71*(2), 158-165. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3297>
- Coryell, W., Wilcox, H., Evans, S. J., Pandey, G. N., Jones-Brando, L., Dickerson, F., & Yolken, R. (2018). Aggression, impulsivity and inflammatory markers as risk factors for suicidal behavior. *J Psychiatr Res*, *106*, 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.004>
- Cyders, M. A. (2012). The relationship between self-report and lab task conceptualizations of impulsivity [Brief Report]. *Journal of Research in Personality*, *46*, 121-124. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2011.11.005>
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron*, *69*(4), 680-694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>
- Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2017). Fractionating impulsivity: neuropsychiatric implications. *Nat Rev Neurosci*, *18*(3), 158-171. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.8>
- Dalley, J. W., & Roiser, J. P. (2012). Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*, *215*, 42-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.065>
- de Paula, J. J., Costa, D. S., Miranda, D. M., & Romano-Silva, M. A. (2018). Brazilian version of the Cognitive Failures Questionnaire (CFQ): cross-cultural adaptation and evidence of validity and reliability. *Braz J Psychiatry*, *40*(3), 312-315. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2227>
- de Paula, J. J., Paiva, G. C. C., & Costa, D. S. (2015). Use of a modified version of the switching verbal fluency test for the assessment of cognitive flexibility. *Dement Neuropsychol*, *9*(3), 258-264. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN93000008>
- Depue, B. E., Olson-Madden, J. H., Smolker, H. R., Rajamani, M., Brenner, L. A., & Banich, M. T. (2014). Reduced amygdala volume is associated with deficits in inhibitory control: a voxel- and surface-based morphometric analysis of comorbid PTSD/mild TBI. *Biomed Res Int*, *2014*, 691505. <https://doi.org/10.1155/2014/691505>

- DeYoung, C. G. (2011). Impulsivity as a personality trait. In K. D. B. Vohs, R. F. (Ed.), *Handbook of self-regulation: Research, theory, and applications* (pp. 485-502). Guilford Press.
- Di Iorio, C. R., Carey, C. E., Michalski, L. J., Corral-Frias, N. S., Conley, E. D., Hariri, A. R., & Bogdan, R. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis genetic variation and early stress moderates amygdala function. *Psychoneuroendocrinology, 80*, 170-178. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.03.016>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annu Rev Psychol, 64*, 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dikmen, S., Machamer, J., & Temkin, N. (2017). Mild Traumatic Brain Injury: Longitudinal Study of Cognition, Functional Status, and Post-Traumatic Symptoms. *J Neurotrauma, 34*(8), 1524-1530. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4618>
- Dimoska-Di Marco, A., McDonald, S., Kelly, M., Tate, R., & Johnstone, S. (2011). A meta-analysis of response inhibition and Stroop interference control deficits in adults with traumatic brain injury (TBI). *J Clin Exp Neuropsychol, 33*(4), 471-485. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.533158>
- Doctor, J. N., Castro, J., Temkin, N. R., Fraser, R. T., Machamer, J. E., & Dikmen, S. S. (2005). Workers' risk of unemployment after traumatic brain injury: a normed comparison. *J Int Neuropsychol Soc, 11*(6), 747-752. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050836>
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology, 55*(11), 1621-1626. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1621>
- Figueiredo, V. L. M. N., E. . (2007). Desempenhos nas duas tarefas do subteste Dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia: teoria e pesquisa, 23*(3), 313-318.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res, 12*(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fonseca, R. P. Z., N.; Cotrena, C.; Cardoso, C.; Kristensen, C.H.; Grassi-Oliveira, R. (2012). Neuropsychological assessment of executive functions in traumatic brain injury: hot and cold components. *Psychology & Neuroscience, 5*(2), 183-190. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2012.2.08>
- Gan, Z. S., Stein, S. C., Swanson, R., Guan, S., Garcia, L., Mehta, D., & Smith, D. H. (2019). Blood Biomarkers for Traumatic Brain Injury: A Quantitative Assessment of Diagnostic and Prognostic Accuracy. *Front Neurol, 10*, 446. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00446>
- Gardner, A. J., & Zafonte, R. (2016). Neuroepidemiology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol, 138*, 207-223. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00012-4>
- Gassen, J., Prokosch, M. L., Eimerbrink, M. J., Proffitt Leyva, R. P., White, J. D., Peterman, J. L., Burgess, A., Cheek, D. J., Kreutzer, A., Nicolas, S. C., Boehm, G. W., & Hill, S. E. (2019). Inflammation Predicts Decision-Making Characterized by Impulsivity, Present Focus, and an Inability to Delay Gratification. *Sci Rep, 9*(1), 4928. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41437-1>
- Graff, H. J., Siersma, V., Moller, A., Kragstrup, J., Andersen, L. L., Egerod, I., & Mala Rytter, H. (2019). Labour market attachment after mild traumatic brain injury:

- nationwide cohort study with 5-year register follow-up in Denmark. *BMJ Open*, 9(4), e026104. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026104>
- Grant, J. E., & Kim, S. W. (2014). Brain circuitry of compulsivity and impulsivity. *CNS Spectr*, 19(1), 21-27. <https://doi.org/10.1017/S109285291300028X>
- Griffen, J. H., R. (2014). Cognitive and behavioral outcomes from traumatic brain injury. In M. S. Sherer, A. M. (Ed.), *Handbook on the Neuropsychology of Traumatic Brain Injury* (pp. 25-45). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0784-7_2
- Hollander, E., & Rosen, J. (2000). Impulsivity. *J Psychopharmacol*, 14(2 Suppl 1), S39-44. <https://doi.org/10.1177/02698811000142S106>
- Iacono, D., Raiciulescu, S., Olsen, C., & Perl, D. P. (2021). Traumatic Brain Injury Exposure Lowers Age of Cognitive Decline in AD and Non-AD Conditions. *Front Neurol*, 12, 573401. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.573401>
- Isung, J., Aeinehband, S., Mobarrez, F., Nordstrom, P., Runeson, B., Asberg, M., Piehl, F., & Jokinen, J. (2014). High interleukin-6 and impulsivity: determining the role of endophenotypes in attempted suicide. *Transl Psychiatry*, 4, e470. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.113>
- James, L. M., Strom, T. Q., & Leskela, J. (2014). Risk-taking behaviors and impulsivity among veterans with and without PTSD and mild TBI. *Mil Med*, 179(4), 357-363. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00241>
- Jauregi, A., Kessler, K., & Hassel, S. (2018). Linking Cognitive Measures of Response Inhibition and Reward Sensitivity to Trait Impulsivity. *Front Psychol*, 9, 2306. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02306>
- Jeter, C. B., Hergenroeder, G. W., Hylin, M. J., Redell, J. B., Moore, A. N., & Dash, P. K. (2013). Biomarkers for the diagnosis and prognosis of mild traumatic brain injury/concussion. *J Neurotrauma*, 30(8), 657-670. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2439>
- Kanefsky, R., Motamedi, V., Mithani, S., Mysliwiec, V., Gill, J. M., & Pattinson, C. L. (2019). Mild traumatic brain injuries with loss of consciousness are associated with increased inflammation and pain in military personnel. *Psychiatry Res*, 279, 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.07.001>
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., & Garcia-Barrera, M. A. (2014). The neuropsychological outcomes of concussion: a systematic review of meta-analyses on the cognitive sequelae of mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 28(3), 321-336. <https://doi.org/10.1037/neu0000037>
- Kessels, R. P., van den Berg, E., Ruis, C., & Brands, A. M. (2008). The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment*, 15(4), 426-434. <https://doi.org/10.1177/1073191108315611>
- Kessels, R. P., van Zandvoort, M. J., Postma, A., Kappelle, L. J., & de Haan, E. H. (2000). The Corsi Block-Tapping Task: standardization and normative data. *Appl Neuropsychol*, 7(4), 252-258. https://doi.org/10.1207/S15324826AN0704_8
- Killgore, W. D. S., Singh, P., Kipman, M., Pisner, D., Fridman, A., & Weber, M. (2016). Gray matter volume and executive functioning correlate with time since injury following mild traumatic brain injury. *Neurosci Lett*, 612, 238-244. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.12.033>

- Kim, H. J., Tsao, J. W., & Stanfill, A. G. (2018). The current state of biomarkers of mild traumatic brain injury. *JCI Insight*, 3(1).
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.97105>
- Kim, J. S., Kang, E. S., Bahk, Y. C., Jang, S., Hong, K. S., & Baek, J. H. (2020). Exploratory Analysis of Behavioral Impulsivity, Pro-inflammatory Cytokines, and Resting-State Frontal EEG Activity Associated With Non-suicidal Self-Injury in Patients With Mood Disorder. *Front Psychiatry*, 11, 124.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00124>
- Knutson, K. M., Dal Monte, O., Schintu, S., Wassermann, E. M., Raymont, V., Grafman, J., & Krueger, F. (2015). Areas of Brain Damage Underlying Increased Reports of Behavioral Disinhibition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 27(3), 193-198.
<https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14060126>
- Kocka, A., & Gagnon, J. (2014). Definition of Impulsivity and Related Terms Following Traumatic Brain Injury: A Review of the Different Concepts and Measures Used to Assess Impulsivity, Disinhibition and other Related Concepts. *Behav Sci (Basel)*, 4(4), 352-370. <https://doi.org/10.3390/bs4040352>
- L'Ecuyer-Giguere, F., Greffou, S., Tabet, S., Frenette, L. C., Tinawi, S., Feyz, M., & de Guise, E. (2020). Visual memory performance following mild traumatic brain injury and its relationship with intellectual functioning. *Appl Neuropsychol Adult*, 27(3), 219-231. <https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1528263>
- Lange, R. T., Lippa, S. M., French, L. M., Bailie, J. M., Gartner, R. L., Driscoll, A. E., Wright, M. M., Sullivan, J. K., Varbedian, N. V., Barnhart, E. A., Holzinger, J. B., Schaper, A. L., Reese, M. A., Brandler, B. J., Camelo-Lopez, V., & Brickell, T. A. (2020). Long-term neurobehavioural symptom reporting following mild, moderate, severe, and penetrating traumatic brain injury in U.S. military service members. *Neuropsychol Rehabil*, 30(9), 1762-1785.
<https://doi.org/10.1080/09602011.2019.1604385>
- Lefevre-Dognin, C., Cogne, M., Perdreau, V., Granger, A., Heslot, C., & Azouvi, P. (2021). Definition and epidemiology of mild traumatic brain injury. *Neurochirurgie*, 67(3), 218-221. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2020.02.002>
- Li, F., Lu, L., Chen, H., Wang, P., Zhang, H., Chen, Y. C., & Yin, X. (2020). Neuroanatomical and functional alterations of insula in mild traumatic brain injury patients at the acute stage. *Brain Imaging Behav*, 14(3), 907-916.
<https://doi.org/10.1007/s11682-019-00053-3>
- Li, H., Cao, Z., Xu, J., Wang, F., Xiong, R., Xu, Z., Luo, X., Li, G., Tan, X., Liu, Z., Gao, Z., Kang, Y., Xiao, J., Liu, Y., & Li, X. (2018). Cerebrospinal fluid FGF23 levels correlate with a measure of impulsivity. *Psychiatry Res*, 264, 394-397.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.032>
- Lozano, D., Gonzales-Portillo, G. S., Acosta, S., de la Pena, I., Tajiri, N., Kaneko, Y., & Borlongan, C. V. (2015). Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 97-106. <https://doi.org/10.2147/NDT.S65815>
- Lunter, C. M., Carroll, E. L., Housden, C., Outtrim, J., Forsyth, F., Rivera, A., Maimaris, C., Boyle, A., Sahakian, B. J., Menon, D. K., & Newcombe, V. F. (2019). Neurocognitive testing in the emergency department: A potential assessment tool for mild traumatic brain injury. *Emerg Med Australas*, 31(3), 355-361.
<https://doi.org/10.1111/1742-6723.13163>

- Ma, H. P., Chen, P. S., Wong, C. S., Chang, C. F., Ou, J. C., Tsai, Y. R., Chiu, W. T., Tsai, S. H., Liao, K. H., Chiang, Y. H., Wang, J. Y., Chen, K. Y., & Wu, J. C. (2019). Psychometric Evaluation of Anxiety, Depression, and Sleep Quality after a Mild Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Study. *Behav Neurol*, 2019, 4364592. <https://doi.org/10.1155/2019/4364592>
- Maas, A. I. R., Menon, D. K., Adelson, P. D., Andelic, N., Bell, M. J., Belli, A., Bragge, P., Brazinova, A., Buki, A., Chesnut, R. M., Citerio, G., Coburn, M., Cooper, D. J., Crowder, A. T., Czeiter, E., Czosnyka, M., Diaz-Arrastia, R., Dreier, J. P., Duhaime, A. C., Ercole, A., van Essen, T. A., Feigin, V. L., Gao, G., Giacino, J., Gonzalez-Lara, L. E., Gruen, R. L., Gupta, D., Hartings, J. A., Hill, S., Jiang, J. Y., Ketharanathan, N., Kompanje, E. J. O., Lanyon, L., Laureys, S., Lecky, F., Levin, H., Lingsma, H. F., Maegele, M., Majdan, M., Manley, G., Marsteller, J., Mascia, L., McFadyen, C., Mondello, S., Newcombe, V., Palotie, A., Parizel, P. M., Peul, W., Piercy, J., Polinder, S., Puybasset, L., Rasmussen, T. E., Rossaint, R., Smielewski, P., Soderberg, J., Stanworth, S. J., Stein, M. B., von Steinbuchel, N., Stewart, W., Steyerberg, E. W., Stocchetti, N., Synnot, A., Te Ao, B., Tenovuo, O., Theadom, A., Tibboel, D., Videtta, W., Wang, K. K. W., Williams, W. H., Wilson, L., Yaffe, K., In, T. P., & Investigators. (2017). Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*, 16(12), 987-1048. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30371-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30371-X)
- MacKillop, J., Weafer, J., J, C. G., Oshri, A., Palmer, A., & de Wit, H. (2016). The latent structure of impulsivity: impulsive choice, impulsive action, and impulsive personality traits. *Psychopharmacology (Berl)*, 233(18), 3361-3370. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4372-0>
- Magalhães, A. L. G. S., L. C.; Faleiro, R. M. ; Teixeira, A. L.; Miranda, A. S. (2017). Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico no Brasil. *Revista Brasileira de Neurologia*, 53(2), 15-22.
- Malloy-Diniz, L. F. M., P.; Leite, W.L.; Abreu, N.; Coutinho, G.; de Paula, J.J.; Tavares, H.; Vasconcelos, A. G.; Fuentes, D. (2010). Tradução e adaptação cultural da Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 59(2), 99-105.
- Matthews, S., Simmons, A., & Strigo, I. (2011). The effects of loss versus alteration of consciousness on inhibition-related brain activity among individuals with a history of blast-related concussion. *Psychiatry Res*, 191(1), 76-79. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.09.013>
- McAllister, T. W. (2008). Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: evaluation and management. *World Psychiatry*, 7(1), 3-10. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00139.x>
- McCauley, S. R., Wilde, E. A., Barnes, A., Hanten, G., Hunter, J. V., Levin, H. S., & Smith, D. H. (2014). Patterns of early emotional and neuropsychological sequelae after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 31(10), 914-925. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2826>
- McDonald, V., Hauner, K. K., Chau, A., Krueger, F., & Grafman, J. (2017). Networks underlying trait impulsivity: Evidence from voxel-based lesion-symptom mapping. *Hum Brain Mapp*, 38(2), 656-665. <https://doi.org/10.1002/hbm.23406>

- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*, *158*(11), 1783-1793. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1783>
- Newcombe, V. F., Outtrim, J. G., Chatfield, D. A., Manktelow, A., Hutchinson, P. J., Coles, J. P., Williams, G. B., Sahakian, B. J., & Menon, D. K. (2011). Parcellating the neuroanatomical basis of impaired decision-making in traumatic brain injury. *Brain*, *134*(Pt 3), 759-768. <https://doi.org/10.1093/brain/awq388>
- Nguyen, R., Fiest, K. M., McChesney, J., Kwon, C. S., Jette, N., Frolkis, A. D., Atta, C., Mah, S., Dhaliwal, H., Reid, A., Pringsheim, T., Dykeman, J., & Gallagher, C. (2016). The International Incidence of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*, *43*(6), 774-785. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.290>
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol Bull*, *126*(2), 220-246. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.2.220>
- Nitrini, R. (2008). Immediate recall of short stories depends on educational level. *Dement Neuropsychol*, *2*(4), 310-314. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN20400014>
- Nitrini, R., Lefevre, B. H., Mathias, S. C., Caramelli, P., Carrilho, P. E., Sauaia, N., Massad, E., Takiguti, C., Da Silva, I. O., Porto, C. S., & et al. (1994). [Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia]. *Arq Neuropsiquiatr*, *52*(4), 457-465. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1994000400001> (Testes neuropsicologicos de aplicacao simples para o diagnostico de demencia.)
- Oliveira, M. S. R., M. S. . (2017). *Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e reprodução de figuras geométricas complexas*. Pearson Clinical Brasil.
- Pape, K., Tamouza, R., Leboyer, M., & Zipp, F. (2019). Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol*, *15*(6), 317-328. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0174-4>
- Pasyk, S., Sanger, N., Kapczinski, F., & Samaan, Z. (2020). Evaluation of BDNF as a Biomarker for Impulsivity in a Psychiatric Population. *Diagnostics (Basel)*, *10*(6). <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060419>
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, *51*(6), 768-774. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1)
- Pearn, M. L., Niesman, I. R., Egawa, J., Sawada, A., Almenar-Queralt, A., Shah, S. B., Duckworth, J. L., & Head, B. P. (2017). Pathophysiology Associated with Traumatic Brain Injury: Current Treatments and Potential Novel Therapeutics. *Cell Mol Neurobiol*, *37*(4), 571-585. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0400-1>
- Piper, B., Mueller, S. T., Talebzadeh, S., & Ki, M. J. (2016). Evaluation of the validity of the Psychology Experiment Building Language tests of vigilance, auditory memory, and decision making. *PeerJ*, *4*, e1772. <https://doi.org/10.7717/peerj.1772>
- Polinder, S., Cnossen, M. C., Real, R. G. L., Covic, A., Gorbunova, A., Voormolen, D. C., Master, C. L., Haagsma, J. A., Diaz-Arrastia, R., & von Steinbuechel, N. (2018). A

- Multidimensional Approach to Post-concussion Symptoms in Mild Traumatic Brain Injury. *Front Neurol*, 9, 1113. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01113>
- Rebetez, M. M. L., Rochat, L., Ghisletta, P., Walder, B., & Van der Linden, M. (2015). Association between impulsivity, emotional/behavioural hyperactivation and functional outcome one year after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 29(10), 1175-1181. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1035326>
- Reus, G. Z., Fries, G. R., Stertz, L., Badawy, M., Passos, I. C., Barichello, T., Kapczinski, F., & Quevedo, J. (2015). The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*, 300, 141-154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.018>
- Reynolds, B. O., A; Richards, JB; de Wit, H. (2006). Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. *Personality and Individual Differences*, 40, 305-315.
- Rochat, L., Beni, C., Annoni, J. M., Vuadens, P., & Van der Linden, M. (2013). How inhibition relates to impulsivity after moderate to severe traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*, 19(8), 890-898. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000672>
- Rohling, M. L., Binder, L. M., Demakis, G. J., Larrabee, G. J., Ploetz, D. M., & Langhinrichsen-Rohling, J. (2011). A meta-analysis of neuropsychological outcome after mild traumatic brain injury: re-analyses and reconsiderations of Binder et al. (1997), Frencham et al. (2005), and Pertab et al. (2009). *Clin Neuropsychol*, 25(4), 608-623. <https://doi.org/10.1080/13854046.2011.565076>
- Roley, M. E., Contractor, A. A., Weiss, N. H., Armour, C., & Elhai, J. D. (2017). Impulsivity facets' predictive relations with DSM-5 PTSD symptom clusters. *Psychol Trauma*, 9(1), 76-79. <https://doi.org/10.1037/tra0000146>
- Roy, D., Peters, M. E., Everett, A. D., Leoutsakos, J. S., Yan, H., Rao, V., K, T. B., Sair, H. I., Van Meter, T., Falk, H., Vassila, A., Hall, A., Ofoche, U., Akbari, F., Lyketsos, C., & Korley, F. (2020). Loss of Consciousness and Altered Mental State as Predictors of Functional Recovery Within 6 Months Following Mild Traumatic Brain Injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 32(2), 132-138. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18120379>
- Rubia, K. (2011). "Cool" inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus "hot" ventromedial orbitofrontal-limbic dysfunction in conduct disorder: a review. *Biol Psychiatry*, 69(12), e69-87. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.023>
- Sapin, V., Gaulmin, R., Aubin, R., Walrand, S., Coste, A., & Abbot, M. (2021). Blood biomarkers of mild traumatic brain injury: State of art. *Neurochirurgie*, 67(3), 249-254. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2021.01.001>
- Seabury, S. A., Gaudette, E., Goldman, D. P., Markowitz, A. J., Brooks, J., McCrea, M. A., Okonkwo, D. O., Manley, G. T., Investigators, T.-T., Adeoye, O., Badjatia, N., Boase, K., Bodien, Y., Bullock, M. R., Chesnut, R., Corrigan, J. D., Crawford, K., Diaz-Arrastia, R., Dikmen, S., Duhaime, A. C., Ellenbogen, R., Feeser, V. R., Ferguson, A., Foreman, B., Gardner, R., Giacino, J., Gonzalez, L., Gopinath, S., Gullapalli, R., Hemphill, J. C., Hotz, G., Jain, S., Korley, F., Kramer, J., Kreitzer, N., Levin, H., Lindsell, C., Machamer, J., Madden, C., Martin, A., McAllister, T., Merchant, R., Mukherjee, P., Nelson, L., Noel, F., Palacios, E., Perl, D., Puccio, A., Rabinowitz, M., Robertson, C., Rosand, J., Sander, A., Satris, G., Schnyer, D.,

- Sherer, M., Stein, M., Taylor, S., Temkin, N., Toga, A., Valadka, A., Vassar, M., Vespa, P., Wang, K., Yue, J., Yuh, E., & Zafonte, R. (2018). Assessment of Follow-up Care After Emergency Department Presentation for Mild Traumatic Brain Injury and Concussion: Results From the TRACK-TBI Study. *JAMA Netw Open*, 1(1), e180210. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0210>
- Sedó, M. d. P., J. J.; Malloy-Diniz, L.F. (2015). *O teste dos cinco dígitos*. Hogrefe CETEPP.
- Shen, I. H., Lin, Y. J., Chen, C. L., & Liao, C. C. (2020). Neural Correlates of Response Inhibition and Error Processing in Individuals with Mild Traumatic Brain Injury: An Event-Related Potential Study. *J Neurotrauma*, 37(1), 115-124. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6122>
- Shetty, T., Cogsil, T., Dalal, A., Kim, E., Halvorsen, K., Cummings, K., & Nguyen, J. T. (2019). High-Sensitivity C-Reactive Protein: Retrospective Study of Potential Blood Biomarker of Inflammation in Acute Mild Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*, 34(3), E28-E36. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000450>
- Shu, I. W., Onton, J. A., O'Connell, R. M., Simmons, A. N., & Matthews, S. C. (2014). Combat veterans with comorbid PTSD and mild TBI exhibit a greater inhibitory processing ERP from the dorsal anterior cingulate cortex. *Psychiatry Res*, 224(1), 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.010>
- Siqueira, L. S. S., L. C.; Reppold, C. T.; Fonseca, R. P. (2010). Hayling test adult version: applicability in the assessment of executive functions in children. *Psychology & Neuroscience*, 3(2), 189-194. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2010.2.008>
- Snowden, T. M., Hinde, A. K., Reid, H. M. O., & Christie, B. R. (2020). Does Mild Traumatic Brain Injury Increase the Risk for Dementia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 78(2), 757-775. <https://doi.org/10.3233/JAD-200662>
- Stafford, C. A., Stojanoski, B., Wild, C. J., Brewer-Deluce, D., Wilson, T. D., & Owen, A. M. (2020). Concussion-related deficits in the general population predict impairments in varsity footballers. *J Neurol*, 267(7), 1970-1979. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09749-9>
- Stanford, M. S. M., C.W.; Dougherty, D.M.; Lake, S.L.; Anderson, N. E.; Patton, J.H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47, 385-395.
- Stein, M. B., Jain, S., Giacino, J. T., Levin, H., Dikmen, S., Nelson, L. D., Vassar, M. J., Okonkwo, D. O., Diaz-Arrastia, R., Robertson, C. S., Mukherjee, P., McCrea, M., Mac Donald, C. L., Yue, J. K., Yuh, E., Sun, X., Campbell-Sills, L., Temkin, N., Manley, G. T., Investigators, T.-T., Adeoye, O., Badjatia, N., Boase, K., Bodien, Y., Bullock, M. R., Chesnut, R., Corrigan, J. D., Crawford, K., Diaz-Arrastia, R., Dikmen, S., Duhaime, A. C., Ellenbogen, R., Feeser, V. R., Ferguson, A., Foreman, B., Gardner, R., Gaudette, E., Giacino, J. T., Gonzalez, L., Gopinath, S., Gullapalli, R., Hemphill, J. C., Hotz, G., Jain, S., Korley, F., Kramer, J., Kreitzer, N., Levin, H., Lindsell, C., Machamer, J., Madden, C., Martin, A., McAllister, T., McCrea, M., Merchant, R., Mukherjee, P., Nelson, L. D., Noel, F., Okonkwo, D. O., Palacios, E., Perl, D., Puccio, A., Rabinowitz, M., Robertson, C. S., Rosand, J., Sander, A., Satris, G., Schnyer, D., Seabury, S., Sherer, M., Stein, M. B., Taylor, S., Toga, A., Temkin, N., Valadka, A., Vassar, M. J., Vespa, P., Wang, K., Yue, J. K., Yuh, E., & Zafonte, R. (2019). Risk of Posttraumatic Stress Disorder and Major

- Depression in Civilian Patients After Mild Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study. *JAMA Psychiatry*, 76(3), 249-258.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4288>
- Sulhan, S., Lyon, K. A., Shapiro, L. A., & Huang, J. H. (2020). Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: Pathophysiology and potential therapeutic targets. *J Neurosci Res*, 98(1), 19-28.
<https://doi.org/10.1002/jnr.24331>
- Sun, Y., Bai, L., Niu, X., Wang, Z., Yin, B., Bai, G., Zhang, D., Gan, S., Sun, C., Wang, S., Zhu, F., & Zhang, M. (2019). Elevated Serum Levels of Inflammation-Related Cytokines in Mild Traumatic Brain Injury Are Associated With Cognitive Performance. *Front Neurol*, 10, 1120.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01120>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0)
- Terry, D. P., Brassil, M., Iverson, G. L., Panenka, W. J., & Silverberg, N. D. (2019). Effect of depression on cognition after mild traumatic brain injury in adults. *Clin Neuropsychol*, 33(1), 124-136.
<https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1459853>
- Theadom, A., Barker-Collo, S., Jones, K., Kahan, M., Te Ao, B., McPherson, K., Starkey, N., Feigin, V., & Group, B. I. y. R. (2017). Work Limitations 4 Years After Mild Traumatic Brain Injury: A Cohort Study. *Arch Phys Med Rehabil*, 98(8), 1560-1566. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.01.010>
- Theadom, A., Parag, V., Dowell, T., McPherson, K., Starkey, N., Barker-Collo, S., Jones, K., Ameratunga, S., Feigin, V. L., & Group, B. R. (2016). Persistent problems 1 year after mild traumatic brain injury: a longitudinal population study in New Zealand. *Br J Gen Pract*, 66(642), e16-23.
<https://doi.org/10.3399/bjgp16X683161>
- Theadom, A., Starkey, N., Barker-Collo, S., Jones, K., Ameratunga, S., Feigin, V., & Group, B. I. y. R. (2018). Population-based cohort study of the impacts of mild traumatic brain injury in adults four years post-injury. *PLoS One*, 13(1), e0191655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191655>
- Travis Seidl, J. N., Pastorek, N. J., Troyanskaya, M., & Scheibel, R. S. (2015). Neuropsychological and behavioral correlates of impulsiveness in veterans with and without mild traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*, 37(1), 84-91.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2014.989817>
- van der Horn, H. J., Out, M. L., de Koning, M. E., Mayer, A. R., Spikman, J. M., Sommer, I. E., & van der Naalt, J. (2020). An integrated perspective linking physiological and psychological consequences of mild traumatic brain injury. *J Neurol*, 267(9), 2497-2506. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09335-8>
- van der Vlegel, M., Polinder, S., Mikolic, A., Kaplan, R., von Steinbuechel, N., Plass, A. M., Zeldovich, M., van Praag, D., Bockhop, F., Cunitz, K., Mueller, I., Haagsma, J. A., The Center-Tbi, P., & Investigators. (2021). The Association of Post-Concussion and Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms with Health-Related Quality of Life, Health Care Use and Return-to-Work after Mild Traumatic Brain Injury. *J Clin Med*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/jcm10112473>

- Vasconcelos, A. G. T., M. L. M.; Malloy-Diniz, L.; Correa, H. (2015). Impulsivity components measured by the Brazilian version of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). *Psicologia Reflexão e Crítica*, 28(1), 96-105. <https://doi.org/10.1590/1678-7153.201528111>
- Vedantam, A., Brennan, J., Levin, H. S., McCarthy, J. J., Dash, P. K., Redell, J. B., Yamal, J. M., & Robertson, C. S. (2021). Early versus Late Profiles of Inflammatory Cytokines after Mild Traumatic Brain Injury and Their Association with Neuropsychological Outcomes. *J Neurotrauma*, 38(1), 53-62. <https://doi.org/10.1089/neu.2019.6979>
- Verboon, L. N., Patel, H. C., & Greenhalgh, A. D. (2021). The Immune System's Role in the Consequences of Mild Traumatic Brain Injury (Concussion). *Front Immunol*, 12, 620698. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.620698>
- Wang, Z., Zhang, M., Sun, C., Wang, S., Cao, J., Wang, K. K. W., Gan, S., Huang, W., Niu, X., Zhu, Y., Sun, Y., & Bai, L. (2021). Single Mild Traumatic Brain Injury Deteriorates Progressive Interhemispheric Functional and Structural Connectivity. *J Neurotrauma*, 38(4), 464-473. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6196>
- Wechsler, D. (2014). *Escala Wechsler abreviada de inteligência - WASI: manual*. Casa do Psicólogo.
- Werhane, M. L., Evangelista, N. D., Clark, A. L., Sorg, S. F., Bangen, K. J., Tran, M., Schiehser, D. M., & Delano-Wood, L. (2017). Pathological vascular and inflammatory biomarkers of acute- and chronic-phase traumatic brain injury. *Concussion*, 2(1), CNC30. <https://doi.org/10.2217/cnc-2016-0022>
- Whiteside, S. L., DR. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30, 669-689.
- Xu, B., Sandrini, M., Levy, S., Volochayev, R., Awosika, O., Butman, J. A., Pham, D. L., & Cohen, L. G. (2017). Lasting deficit in inhibitory control with mild traumatic brain injury. *Sci Rep*, 7(1), 14902. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14867-y>
- Yurgelun-Todd, D. A., Bueler, C. E., McGlade, E. C., Churchwell, J. C., Brenner, L. A., & Lopez-Larson, M. P. (2011). Neuroimaging correlates of traumatic brain injury and suicidal behavior. *J Head Trauma Rehabil*, 26(4), 276-289. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e31822251dc>
- Zahniser, E., Nelson, L. D., Dikmen, S. S., Machamer, J. E., Stein, M. B., Yuh, E., Manley, G. T., Temkin, N. R., & Investigators, T.-T. (2019). The Temporal Relationship of Mental Health Problems and Functional Limitations following mTBI: A TRACK-TBI and TED Study. *J Neurotrauma*, 36(11), 1786-1793. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6172>
- Zetterberg, H., & Blennow, K. (2016). Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nat Rev Neurol*, 12(10), 563-574. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.127>
- Zimmermann, N., Cardoso, C. O., Kristensen, C. H., & Fonseca, R. P. (2017). Brazilian norms and effects of age and education on the Hayling and Trail Making Tests. *Trends Psychiatry Psychother*, 39(3), 188-195. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2016-0082>