

# DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS



# 1

## VOLUME

### ORGANIZADORES

PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO  
LENNARA PEREIRA MOTA



# DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS



1

**VOLUME**

**ORGANIZADORES**

PAULO SÉRGIO DA PAZ SILVA FILHO  
LENNARA PEREIRA MOTA





O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial do SCISAUDE. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.



#### LICENÇA CREATIVE COMMONS

A editora detém os direitos autorais pela edição e projeto gráfico. Os autores detêm os direitos autorais dos seus respectivos textos. DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS de [SCISAUDE](#) está licenciado com uma Licença [Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional](#). (CC BY-NC-ND 4.0). Baseado no trabalho disponível em <https://www.scisaude.com.br/catalogo/doencas-neurologicas-e-psiquiaticas/64>

2024 by SCISAUDE

Copyright © SCISAUDE

Copyright do texto © 2024 Os autores

Copyright da edição © 2024 SCISAUDE

Direitos para esta edição cedidos ao SCISAUDE pelos autores.

Open access publication by SCISAUDE

# DOENÇAS NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS

## ORGANIZADORES

**Me. Paulo Sérgio da Paz Silva Filho**

<http://lattes.cnpq.br/5039801666901284>

<https://orcid.org/0000-0003-4104-6550>

**Esp. Lennara Pereira Mota**

<http://lattes.cnpq.br/3620937158064990>

<https://orcid.org/0000-0002-2629-6634>

### **Editor chefe**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

### **Projeto gráfico**

Lennara Pereira Mota

### **Diagramação:**

Paulo Sérgio da Paz Silva Filho

Lennara Pereira Mota

### **Revisão:**

Os Autores

## **Conselho Editorial**

Ana Flavia de Oliveira Ribeiro	Elane da Silva Barbosa	Juliane Maguetas Colombo Pazzanese
Ana Florise Morais Oliveira	Francine Castro Oliveira	Júlia Maria do Nascimento Silva
André de Lima Aires	Giovanna Carvalho Sousa Silva	Kaline Malu Gerônimo Silva dos Santos
Angélica de Fatima Borges Fernandes	Heloísa Helena Figuerêdo Alves	Laíza Helena Viana
Camila Tuane de Medeiros	Jamile Xavier de Oliveira	Leandra Caline dos Santos
Camilla Thaís Duarte Brasileiro	Jean Carlos Leal Carvalho De Melo Filho	Lenmara Pereira Mota
Carla Fernanda Couto Rodrigues	João Paulo Lima Moreira	Luana Bastos Araújo
Daniela de Castro Barbosa Leonello	Juliana Britto Martins de Oliveira	Maria Isabel Soares Barros
Dayane Dayse de Melo Costa	Juliana de Paula Nascimento	Maria Luiza de Moura Rodrigues
Maria Vitalina Alves de Sousa	Raissa Escandiusi Avramidis	Wesley Romário Dias Martins
Maryane Karolyne Buarque Vasconcelos	Renata Pereira da Silva	Wilianne da Silva Gomes
Paulo Sérgio da Paz Silva Filho	Sannya Paes Landim Brito Alves	Willame de Sousa Oliveira
Mayara Stefanie Sousa Oliveira	Suellen Aparecida Patricio Pereira	Naila Roberta Alves Rocha
Michelle Carvalho Almeida	Thamires da Silva Leal	Neusa Camilla Cavalcante Andrade Oliveira
Márcia Farsura de Oliveira		

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Doenças neurológicas e psiquiátricas [livro eletrônico] : volume 1 / organizadores Paulo Sérgio da Paz Silva Filho, Lennara Pereira Mota. -- Teresina, PI : SCISAUDE, 2024.  
PDF

Vários autores.  
Bibliografia.  
ISBN 978-65-85376-50-1

1. Neurologia 2. Psiquiatria 3. Sistema nervoso - Doenças I. Silva Filho, Paulo Sérgio da Paz.  
II. Mota, Lennara Pereira.

24-234265

CDD-617.48

NLM-WL-368

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Sistema nervoso : Medicina 617.48

Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380



10.56161/sci.ed.202410221



978-65-85376-50-1



SCISAUDE  
Teresina – PI – Brasil  
scienceesaude@hotmail.com  
[www.scisaude.com.br](http://www.scisaude.com.br)



# APRESENTAÇÃO

## **Doenças Neurológicas e Psiquiátricas**

Este livro é uma contribuição essencial para a compreensão das complexidades que envolvem as doenças neurológicas e psiquiátricas. Organizado de forma clara e acessível, ele aborda uma ampla gama de condições que afetam o sistema nervoso central e a saúde mental, com foco nas interações entre fatores biológicos, psicológicos e sociais.

O conteúdo foi cuidadosamente estruturado para oferecer uma visão abrangente das principais patologias, desde distúrbios neurológicos degenerativos, como Alzheimer e Parkinson, até transtornos psiquiátricos, como depressão, esquizofrenia e transtornos de ansiedade. Cada capítulo explora as últimas descobertas científicas, tratamentos e perspectivas terapêuticas, proporcionando tanto uma base teórica sólida quanto insights práticos para profissionais de saúde, pesquisadores e estudantes da área.

Além de discutir as doenças em si, o livro também destaca a importância da prevenção, do diagnóstico precoce e da reabilitação, aspectos cruciais para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

"Doenças Neurológicas e Psiquiátricas" é um recurso valioso para quem busca aprofundar o conhecimento sobre as questões de saúde neurológica e mental, com um olhar atento para os avanços da medicina moderna e os desafios emergentes na área.

**Boa Leitura!!!**

<b>CAPÍTULO 1.....</b>	<b>10</b>
<b>A RELAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO COM A PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>10</b>
10.56161/sci.ed.202410288C1 .....	10
<b>CAPÍTULO 2.....</b>	<b>19</b>
<b>AVANÇOS RECENTES NA SÍNTESE DE MOLÉCULAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON .....</b>	<b>19</b>
10.56161/sci.ed.202410288C2 .....	19
<b>CAPÍTULO 3.....</b>	<b>33</b>
<b>COLABORAÇÃO INTERDISCIPLINAR EM SAÚDE MENTAL: ABORDAGENS EFICAZES PARA O TRATAMENTO INTEGRADO .....</b>	<b>33</b>
10.56161/sci.ed.202410288C3 .....	33
<b>CAPÍTULO 4.....</b>	<b>41</b>
<b>ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA (CTE): UMA PERSPECTIVA DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES NEUROPATOLÓGICAS E DO DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....</b>	<b>41</b>
10.56161/sci.ed.202410288C4.....	41
<b>CAPÍTULO 5.....</b>	<b>53</b>
<b>ESCLEROSE MÚLTIPLA: DA PATOGÊNESE À TERAPIA .....</b>	<b>53</b>
10.56161/sci.ed.202410288C5 .....	53
<b>CAPÍTULO 6.....</b>	<b>68</b>
<b>NEUROMODULAÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS NA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA.....</b>	<b>68</b>
10.56161/sci.ed.202410288C6.....	68
<b>CAPÍTULO 7.....</b>	<b>81</b>
<b>NOVAS FRONTEIRAS: TERAPIAS CELULARES NA REABILITAÇÃO APÓS LESÃO DA MEDULA ESPINHAL .....</b>	<b>81</b>
10.56161/sci.ed.202410288C7 .....	81
<b>CAPÍTULO 8.....</b>	<b>101</b>
<b>O IMPACTO DAS TECNOLOGIAS DIGITAIS NO DESENVOLVIMENTO EMOCIONAL E COGNITIVO INFANTIL .....</b>	<b>101</b>
10.56161/sci.ed.202410288C8 .....	101
<b>CAPÍTULO 9.....</b>	<b>112</b>
<b>SÍNDROME DE BURNOUT ENTRE PROFISSIONAIS DE SAÚDE NO CONTEXTO DA COVID-19 .....</b>	<b>112</b>
10.56161/sci.ed.202410288C9 .....	112

# CAPÍTULO 4

## ENCEFALOPATIA TRAUMÁTICA CRÔNICA (CTE): UMA PERSPECTIVA DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES NEUROPATOLÓGICAS E DO DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY (CTE): A PERSPECTIVE ON THE MAIN NEUROPATHOLOGICAL CHANGES AND THE DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC METHODS

 10.56161/sci.ed.202410288C4

**Nathan Santos Barboza**

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0000-0001-8779-0487>)

**Mel Rocha de Melo**

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0003-6707-985X>)

**Alexandre Abreu Carvalho**

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0009-3499-3016>)

**Larissa Neiva Lira**

AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0004-4936-8348>)

**Vitória Cardoso Macêdo**

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0005-0030-2994>)

**Maria Louíse Oliveira Silva Santos**

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0009-1413-7044>)

**Maria Luiza Vieira Souza**

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0000-0003-3746-8160>)

**Raul Dias Fitterman**

## RESUMO

A encefalopatia traumática crônica (CTE) é uma patologia caracterizada pelo acúmulo perivascular de agregados de p-tau em neurônios, na forma de nós neurofibrilares (NFTs) caracterizada por uma ampla e diversa gama de neuropatologias e psicopatologias e associada a um histórico de repetidos traumas cranianos. Diante disso, este trabalho tem como objetivo discorrer acerca das alterações neuropatológicas presentes na CTE, bem como os avanços nos métodos diagnósticos. Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, com caráter descritivo e qualitativo, no qual o referencial teórico foi a seleção de estudos na literatura científica. O levantamento bibliográfico foi realizado em outubro de 2024, na base de dados *National Library of Medicine* (PubMed), e a estratégia de busca foi determinada pela utilização dos seguintes termos: (“*Chronic Traumatic Encephalopathy*”) AND (“*Neuropathology*” OR “*Neurologic Manifestations*”). A partir da busca, foram encontrados 112 artigos, dentre os quais, 23 corresponderam aos critérios de inclusão para a seguinte pesquisa. A progressão da encefalopatia traumática crônica (CTE) ocorre em quatro estágios. No estágio I, há pequenos aglomerados de emaranhados neurofibrilares (NFTs) nas profundezas dos sulcos corticais. No estágio II, as lesões se espalham pelos córtices frontal, temporal e parietal. No estágio III, há atrofia cerebral leve e expansão ventricular. No estágio IV, o peso cerebral está significativamente reduzido, com atrofia difusa da substância branca e corpo caloso, além de degeneração neurofibrilar severa em todo o córtex. NFTs e gliose são amplamente distribuídos no lobo temporal medial e outras áreas. Diante disso, o diagnóstico definitivo da CTE é apenas através da análise pós-morte do cérebro. Apesar disso, métodos de neuroimagem e biomarcadores mostram-se promissores. Estudos adicionais em populações de alto risco são necessários para identificar biomarcadores não invasivos para CTE, a fim de permitir prevenção, diagnóstico precoce, avaliação de risco, previsão de resultados e gerenciamento durante a vida do paciente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Encefalopatia Traumática Crônica; Concussão Encefálica; Neuropatologia; Diagnóstico.

## ABSTRACT

Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) is a pathology characterized by the perivascular accumulation of p-tau aggregates in neurons, in the form of neurofibrillary tangles (NFTs), marked by a wide range of neuropathologies and psychopathologies, and associated with a history of repeated head trauma. Therefore, this study aims to discuss the neuropathological changes present in CTE, as well as advances in diagnostic methods. It is an integrative literature review, descriptive and qualitative in nature, in which the theoretical framework was based on the selection of studies from scientific literature. The bibliographic search was conducted in October 2024, using the National Library of Medicine (PubMed) database, and the search strategy was determined by the following terms: (“*Chronic Traumatic Encephalopathy*”) AND (“*Neuropathology*” OR “*Neurologic Manifestations*”). The search yielded 112 articles, of which 23 met the inclusion criteria for this research. CTE progresses through four stages. In stage I, there are small clusters of neurofibrillary tangles (NFTs) in the depths of cortical sulci. In stage II, lesions spread through the frontal, temporal, and parietal cortices. In stage III, mild brain atrophy and ventricular expansion occur. In stage IV, brain weight is significantly reduced, with diffuse white matter and corpus callosum atrophy, along with severe neurofibrillary degeneration throughout the cortex. NFTs and gliosis are widely distributed in

the medial temporal lobe and other areas. Thus, the definitive diagnosis of CTE is only through postmortem brain analysis. Nevertheless, neuroimaging methods and biomarkers show promise. Further studies in high-risk populations are needed to identify non-invasive biomarkers for CTE to allow prevention, early diagnosis, risk assessment, outcome prediction, and management during the patient's lifetime.

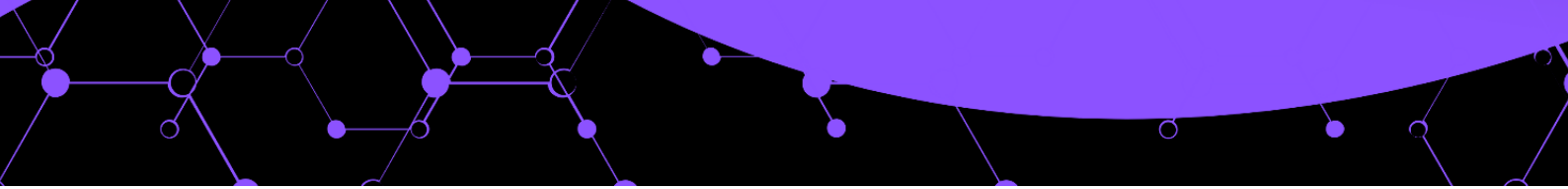
**KEYWORDS:** Chronic Traumatic Encephalopathy; Brain Concussion; Neuropathology; Diagnosis.

## 1. INTRODUÇÃO

Quase 100 anos atrás, o patologista Harrison Martland introduziu o termo "*punch-drunk*" para descrever uma condição neurológica em lutadores de boxe, na qual os boxeadores apresentavam mudanças comportamentais que progrediam para deterioração mental e demência. Desde então, essa síndrome foi referida por vários nomes, incluindo “demência pugilística”, e, mais recentemente, “encefalopatia traumática crônica” (CTE). Inicialmente, definia-se essa síndrome por anormalidades neurocomportamentais que frequentemente se manifestavam anos após o indivíduo começar a lutar boxe e continuavam a progredir após a aposentadoria dos lutadores. Atualmente, a CTE refere-se exclusivamente ao diagnóstico neuropatológico baseado em tecido histológico dessa encefalopatia. A síndrome clínica associada à patologia da CTE é conhecida como síndrome de encefalopatia traumática (TES). Nesse contexto, a CTE não pode ser diagnosticada de forma definitiva em vida; o diagnóstico é feito após a morte por exame neuropatológico (BUCKLAND *et al.*, 2022; MCKEE *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a ocorrência de múltiplas neuropatologias é o fator mais comum que contribui para o declínio cognitivo e a demência com o aumento da idade. Além do fator cronológico, impactos na cabeça, seja na forma de lesão cerebral traumática (TCE) ou impactos repetitivos na cabeça (IRCs), como em esportes de contato, podem ser um fator de risco para o desenvolvimento de múltiplas neuropatologias. Diante disso, os mecanismos pelos quais o trauma pode desencadear neurodegeneração estão sendo cada vez mais compreendidos. Por exemplo, a lesão axonal difusa está implicada em interromper a função dos microtúbulos, criando um possível contexto para o desenvolvimento de patologias relacionadas à tau e amiloide. A neuropatologia das demências pós-traumáticas está sendo cada vez melhor caracterizada, com trabalhos recentes focando na encefalopatia traumática crônica (CTE) (GRAHAM, SHARP, 2019; BYARD *et al.*, 2023; STEIN, CRARY, 2023).

No entanto, é frequentemente difícil desvincular os efeitos diretos da lesão cerebral traumática (TCE) daqueles produzidos pela neurodegeneração progressiva ou outras sequelas



pós-traumáticas, como comprometimentos psiquiátricos. O trauma concussivo na cabeça — ou seja, o suficiente para produzir sintomas — causa danos significativos ao cérebro, mesmo que o crânio permaneça intacto e não haja evidência de sangramento significativo. Tendo em vista que a CTE só pode ser identificada com confiança em exames pós-morte, os pacientes muitas vezes ficam confusos e ansiosos sobre a causa mais provável de seus problemas pós-traumáticos. Assim, a CTE tem sido identificada em atletas de diversos esportes, incluindo futebol americano, futebol, rugby, hóquei no gelo, lacrosse, artes marciais mistas, luta livre e boxe, tanto em níveis amadores quanto profissional, assim como em veteranos militares, vítimas de violência doméstica, indivíduos que sofreram várias quedas e pessoas com comportamento de bater a cabeça. Apesar da prevalência de lesões repetitivas na cabeça na sociedade moderna, a compreensão da encefalopatia traumática crônica e da neuropatologia subjacente evoluiu de maneira notavelmente lenta ao longo do último século (GRAHAM, SHARP, 2019; MURRAY *et al.*, 2020; JOHNSTONE, MITROFANIS, STONE, 2023; SCANLON *et al.*, 2024).

A lesão patognomônica da encefalopatia traumática crônica (CTE) é caracterizada pelo acúmulo perivascular de agregados de p-tau em neurônios, na forma de nós neurofibrilares (NFTs) e neuríticos em forma de fio, com ou sem p-tau astrocitário em forma de espinho, nas profundezas dos sulcos corticais. A configuração estrutural desses agregados de p-tau difere das alterações observadas no envelhecimento, na doença de Alzheimer ou em qualquer outra tauopatia. No entanto, os vínculos diretos entre a psicopatologia das condições psiquiátricas e neurológicas, desde lesões cerebrais traumáticas repetitivas (rTBI) até a encefalopatia traumática crônica (CTE), continuam pouco compreendidos (ALBAYRAM, ALBAYRAM, MANNIX, 2020; MURRAY *et al.*, 2022; MCKEE *et al.*, 2023).

Nessa perspectiva, a CTE é uma condição intrigante, caracterizada por uma ampla e diversa gama de neuropatologias e psicopatologias. As manifestações neuropsiquiátricas atribuídas à (CTE) são numerosas e diversas, incluindo processos cognitivos (por exemplo, memória, habilidades visuoespaciais, controle executivo), coordenação motora e sintomas psicológicos (impulsividade, depressão, instabilidade emocional, abuso de substâncias e pensamentos suicidas, entre outros). Além disso, foi proposto que as características da CTE podem ser categorizadas como TES, com subtipos de humor, comportamento, cognição e movimento. O aprimoramento posterior dos critérios de TES tem se mostrado útil na pesquisa clínica, mas parece ser mais preciso na exclusão de um diagnóstico de CTE do que na identificação positiva da CTE (ALBAYRAM, ALBAYRAM, MANNIX, 2020; BUCKLAND *et al.*, 2022).

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo discorrer acerca das alterações neuropatológicas presentes na CTE, bem como os avanços nos métodos diagnósticos.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

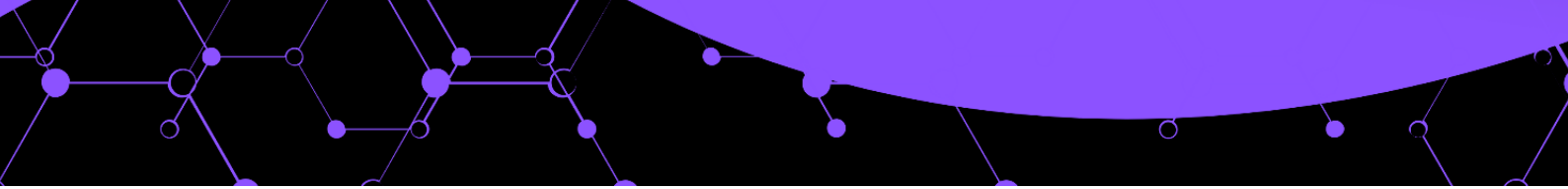
Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, com caráter descritivo e qualitativo, no qual o referencial teórico foi baseado na seleção de estudos na literatura científica. Nesse sentido, para se explorar os achados a partir de uma perspectiva abrangente e dinâmica, realizou-se uma busca sistematizada por evidências na literatura, publicadas em português e inglês, abordando as principais modificações neuropatológicas decorrentes da Encefalopatia Traumática Crônica, além de retratar os métodos diagnósticos dessa patologia.

O levantamento bibliográfico foi realizado em outubro de 2024, na base de dados *National Library of Medicine* (PubMed), e a estratégia de busca foi determinada pela utilização dos seguintes termos: (*Chronic Traumatic Encephalopathy*) AND (*Neuropathology OR Neurologic Manifestations*).

O processo de seleção dos artigos foi realizado em etapas subsequentes, sendo precedido por critérios de inclusão e exclusão. Entre os critérios de inclusão, apontam-se: artigos originais, disponíveis gratuitamente na íntegra relacionados à temática abordada, nos idiomas inglês e português, com recorte temporal dos últimos 5 anos, compreendendo os anos de 2019 a 2023, incluindo, também, estudos publicados até o mês de agosto de 2024. As escritas científicas que não abordaram aspectos fisiopatológicos e diagnósticos da Encefalopatia Traumática Crônica foram descartadas. Outrossim, foram excluídos artigos que discorriam majoritariamente sobre outras patologias neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer. Após leitura do título e resumos, houve a leitura da íntegra dos trabalhos selecionados e os dados foram submetidos a uma análise descritiva de conteúdo para descrever o objetivo da revisão.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os mecanismos fundamentais para o desenvolvimento de sintomas pós-lesão cerebral traumática (TBI) provavelmente surgem como resultado do enfraquecimento da função e da ativação do circuito cerebral, que ocorrem em respostas mal-adaptativas. Assim, essa interrupção dos circuitos cerebrais contribui para as anormalidades psicológicas associadas a muitos dos sintomas observados após a TBI. De forma complementar, a degeneração da substância branca decorrente da lesão axonal difusa tem o potencial de descolar e cortar circuitos neuronais entre várias regiões do cérebro, com implicações para distúrbios

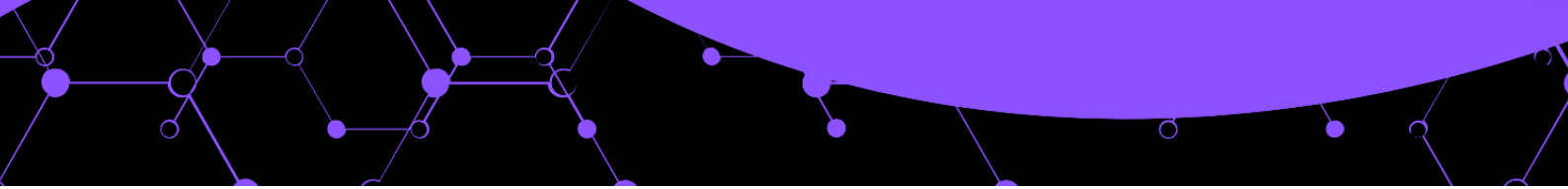


comportamentais. Além disso, os problemas agudos associados a TBI moderadas a severas envolvem elevações na pressão intracraniana e outras patologias neurológicas e sistêmicas que causam doenças graves e com risco de vida, gerenciadas em unidades de terapia intensiva (ALBAYRAM, ALBAYRAM, MANNIX, 2020; KOLIATSOS, RAO, 2020).

Os mecanismos neurais associados a TBI e à CTE são essenciais para descobrir as redes neurais da psicopatologia e solidificar a relação entre o cérebro e o comportamento. Anatomicamente, evidências atuais sugerem que a encefalopatia traumática crônica (CTE) não se espalha a partir da lesão inicial de maneira aleatória, mas sim se propaga ao longo de redes neurais que estão tanto estrutural quanto funcionalmente conectadas. Além disso, é bem conhecido que a recuperação de neurotraumas pode ser prejudicada pela capacidade do cérebro de ativar perpetuamente a microglia. Acredita-se que o estiramento e a ruptura das membranas celulares neuronais e axonais ocorrem após uma lesão na cabeça, levando à ativação de uma cascata neurometabólica que precede a lesão e morte de neurônios e axônios, potencialmente resultando em neuroinflamação e ativação da microglia (ALBAYRAM, ALBAYRAM, MANNIX, 2020; KOLIATSOS, RAO, 2020; MAVROUDIS *et al.*, 2022).

Entre aqueles diagnosticados com CTE, o espectro da patologia de p-tau variou em gravidade, desde focos perivascularares esparsos de emaranhados neurofibrilares (NFTs) no córtex, geralmente no córtex frontal, até uma tauopatia severa e generalizada que afetava o lobo temporal medial, tálamo, hipotálamo, corpos mamilares, gânglios basais, tronco encefálico, cerebelo e tratos de substância branca. Acredita-se que o tipo de lesão de aceleração-desaceleração causa a fosforilação anormal da proteína tau, que então se tornará mal dobrada, agregada e clivada. Além disso danos aos axônios devido a lesões cerebrais repetitivas podem causar mudanças na permeabilidade da membrana e deslocamentos iônicos, resultando em um grande influxo de cálcio e subsequente liberação de caspases e calpaínas, que desencadeariam a fosforilação da tau (ALBAYRAM, ALBAYRAM, MANNIX, 2020; BUTLER *et al.*, 2020; MAVROUDIS *et al.*, 2022; MCKEE *et al.*, 2023).

Estudos neuropatológicos indicam que lesões microvasculares traumáticas são comuns após lesões cerebrais e podem persistir por anos. Embora os mecanismos da barreira hematoencefálica danificada não sejam bem compreendidos, tanto o vazamento paracelular quanto o transporte transcelular aumentado são considerados fatores patogênicos. Desse modo, o TCE leve repetitivo leva a uma inflamação inicial da substância branca, que evolui para desmielinização crônica, neuroinflamação e neurodegeneração com superexpressão de tau. No



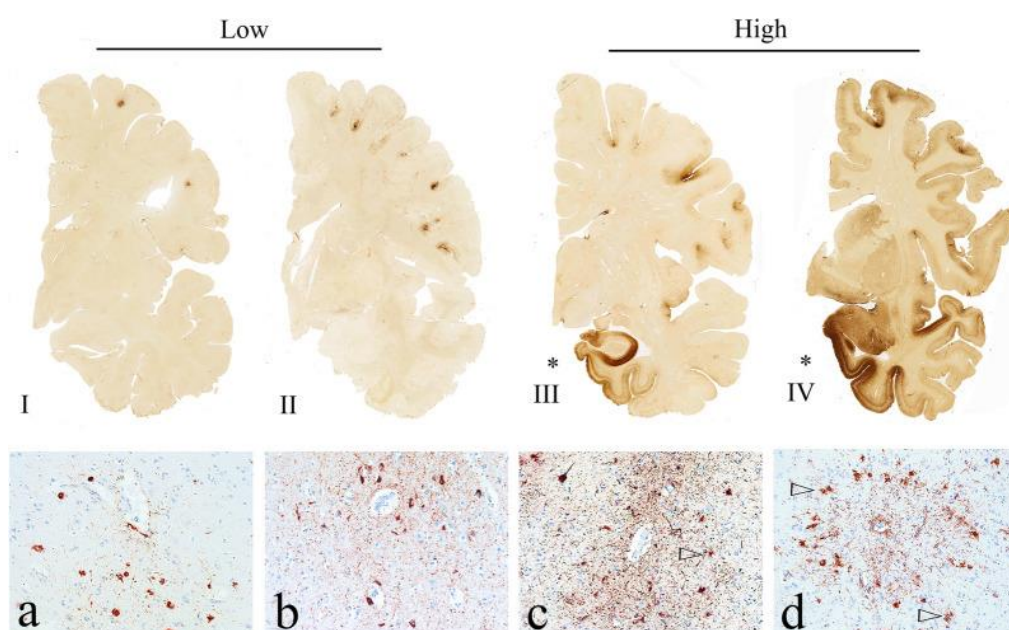
nível celular, os efeitos imediatos do TCE, chamados de axotomia primária, são lesões de estiramento e cisalhamento dos axônios que levam a interrupções do citoesqueleto axonal, seguidas pela axotomia secundária, que causa alterações nas funções eletroquímicas dos neurônios danificados e, em última instância, leva à morte neuronal. Análises histológicas e transcriptômicas identificaram vias imunológicas e de desregulação da mielinização, neurite e processamento de proteínas associadas à CTE (CHENG *et al.*, 2020; TADEPALLI *et al.*, 2020; VEKSLER *et al.*, 2020).

A proteinopatia, ou seja, a aquisição de conformações anormais por proteínas cerebrais e sua tendência a agregar-se, é cada vez mais reconhecida como um problema comum em doenças neurodegenerativas e, para alguns pesquisadores, a causa desses distúrbios. Dada a função da tau como uma proteína associada aos microtúbulos, envolvida na estabilidade dos microtúbulos axonais na substância branca, foi sugerido que a lesão axonal pode predispor ao padrão característico de acúmulo de tau na CTE. A tau é expressa principalmente no sistema nervoso central e periférico, sendo mais abundante nos axônios das células nervosas, e é dividida em um domínio de projeção N-terminal, uma região rica em prolina, uma região repetitiva e um domínio C-terminal. Pesquisas sugerem que a tau na forma de oligômeros, ou mais especificamente na forma de filamentos, é considerada uma neurotoxina. Antes que os sintomas médicos apareçam, os oligômeros de tau são sequestrados nos estágios iniciais da doença (CHERRY *et al.*, 2020; KOLIATSOS, RAO, 2020; AYUBCHA *et al.*, 2021; SCANLON *et al.*, 2024).

A patologia de p-tau na encefalopatia traumática crônica (CTE) segue uma progressão ordenada em quatro estágios. No estágio I, há clusters corticais isolados de NFTs perivasculares e emaranhados astrocíticos, predominantes nas profundezas dos sulcos frontais dorsolaterais, no qual a patologia está principalmente confinada à profundidade dos sulcos dos córtices temporal, parietal, frontal e insular. O estágio II apresenta várias lesões de CTE nos córtices frontal, temporal e parietal, com NFTs esparsos nas camadas corticais superficiais e em regiões como o locus coeruleus e o núcleo basal de Meynert. No estágio III, observam-se múltiplas lesões focais de CTE, NFTs nas lâminas corticais superficiais e em áreas mais amplas, incluindo hipocampo e amígdala, também mostrando alterações macroscópicas e estruturais consistentes com a diminuição do peso cerebral, atrofia leve nos lobos frontal e temporal, e expansão dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo. Já no estágio IV, o peso cerebral está significativamente diminuído. Há atrofia notável dos lobos frontal e temporal, e do tálamo

anterior, além de atrofia difusa da substância branca e do corpo caloso. A área hipotalâmica geralmente apresenta atrofia, e os corpos mamilares também podem estar finos. NFTs e lesões de CTE estão densamente distribuídos por todo o córtex cerebral, com severa degeneração neurofibrilar, emaranhados fantasmas nas estruturas do lobo temporal medial, e frequentemente com perda neuronal e gliose (MAVROUDIS *et al.*, 2022; MCKEE *et al.*, 2023).

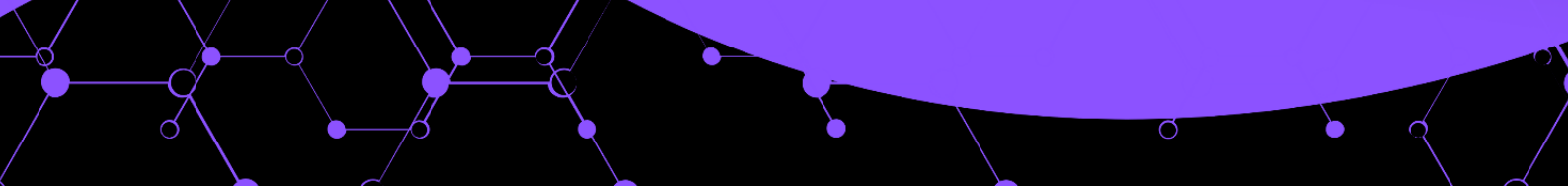
**Imagem 1:** A lesão patognomônica da CTE e os esquemas de estadiamento da gravidade patológica.



**Fonte:** McKee *et al.*, 2023

Os neurônios estão no centro das manifestações clínicas tanto na fase aguda (perda de consciência, tontura, distúrbios visuais e coma) quanto na fase crônica, esta última com várias comorbidades, incluindo diversos distúrbios neurodegenerativos e encefalopatia traumática crônica (CTE). Além disso, em resposta a traumas na cabeça, os astrócitos rapidamente sofrem mudanças estruturais e funcionais para adotar um fenótipo reativo em um processo conhecido como astrogliose. Tipicamente, astrócitos em forma de espinho, imunorreativos para p-tau, em casos de CTE encontram-se presentes em locais sub-piais e se estendem para camadas corticais mais profundas, com agrupamento em torno de vasos intracorticais (ARENA *et al.*, 2020; BABCOCK *et al.*, 2022; MICHAUD *et al.*, 2023).

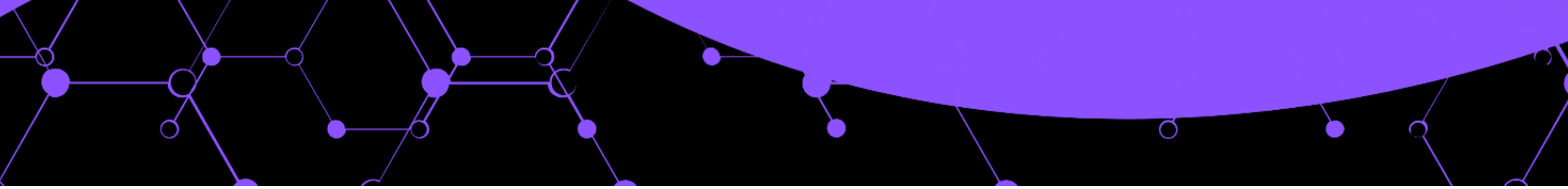
Diante do exposto, a TES provável é descrita como dois ou mais dos seguintes: comprometimento cognitivo e/ou comportamental, disfunção cerebelar, doença do trato



piramidal ou doença extrapiramidal. O diagnóstico de TES provável exige histórico de exposição a trauma craniano, sintomas persistentes por mais de dois anos, ausência de outro diagnóstico que explique os sinais e sintomas, e a presença de pelo menos dois sintomas (como distúrbios de fala, humor ou comportamento) e três sinais (como ataxia, perda de memória e disartria). Assim, tendo em vista que o diagnóstico definitivo da CTE é realizado apenas pós-morte, há uma necessidade urgente de biomarcadores in vivo que possam detectar com precisão a CTE e diferenciá-la de outros distúrbios neurológicos. Diante disso, a neuroimagem é um componente integral da avaliação clínica de doenças neurodegenerativas e provavelmente ajudará no diagnóstico da CTE em vida (ALOSCO, CULHANE, MEZ, 2022; MAVROUDIS *et al.*, 2022).

Assim, a lesão cerebral traumática grave pode resultar em lesão difusa da substância branca, contusões focais ou hemorragias que podem ser visualizadas em ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) convencionais. Nesse contexto, há evidências consistentes em exames de ressonância magnética (RM) de neurodegeneração nas regiões frontotemporal e no lobo temporal medial. Dentre as principais alterações observadas destacam-se: volumes reduzidos da amígdala, hipocampo e giro do cíngulo; alterações na integridade microestrutural da substância branca, especialmente no corpo caloso (regiões anterior e posterior); presença de cavum septum pellucidum e cavum vergae, com volumes cerebrais menores no supratentório; afinamento cortical nas regiões parietal, temporal e occipital e espessamento cortical nos lobos occipitais. No entanto, apesar da literatura apresentar alvos promissores, biomarcadores de neuroimagem validados para a encefalopatia traumática crônica (CTE) ainda não existem. Esses biomarcadores de neuroimagem também precisam demonstrar alta sensibilidade e especificidade para diferenciar pessoas com alto risco de CTE daquelas com cognição normal e de outros tipos de doenças neurodegenerativas (LEDREUX *et al.*, 2020; ALOSCO, CULHANE, MEZ, 2022; MAVROUDIS *et al.*, 2022).

Ademais, os biomarcadores fluidos podem, também, ser uma alternativa, considerando que esses marcadores moleculares também têm valor preditivo e podem mostrar muitas características moleculares patológicas que ocorrem antes de outros sintomas visíveis/detectáveis. Após lesões traumáticas no cérebro, os biomarcadores podem ser avaliados principalmente no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou no sangue periférico, embora o LCR seja frequentemente preferido. Vários estudos confirmaram de forma abrangente a associação de vários biomarcadores no LCR com lesão axonal após TCE leve (mTBI), moderado e grave



(sTBI). Ensaios mais sensíveis utilizados em estudos sobre mTBIs relacionados a esportes estão associados a aumentos agudos de tau no plasma, onde a concentração de tau correlacionou-se com a duração dos sintomas pós-concussivos e as concentrações diminuíram progressivamente durante a reabilitação. Em indivíduos com lesões repetidas (por exemplo, boxeadores, atletas de esportes de contato), níveis elevados de tau em amostras de LCR foram observados mais de uma semana após o evento esportivo, onde a normalização dos níveis de tau ocorreu de 2 a 3 meses após o incidente (AYUBCHA *et al.*, 2021; MAVROUDIS *et al.*, 2022).

#### 4. CONCLUSÃO

CTE é uma patologia distinta caracterizada por agregados neuronais de p-tau que são focais, perivasculares e corticais em doenças leves em indivíduos jovens e disseminados e difusos em doenças graves e em indivíduos mais velhos. Além disso, a patologia é intimamente associada a um histórico de lesão cerebral traumática repetitiva, a preponderância dessa hipótese sugere uma alta probabilidade de uma relação causal entre TBI e CTE, uma conclusão que é reforçada pela ausência de qualquer evidência para teorias alternativas plausíveis. Atualmente, a CTE só pode ser diagnosticada após a morte, mas os sinais e sintomas vivos daqueles que apresentam CTE são indicativos de declínio neuropsicológico induzido por RHI.

Além das implicações óbvias para a saúde pública de uma doença ligada a uma exposição modificável, entender os mecanismos fisiopatológicos que ligam RHI e neurodegeneração tem significado potencial para nossa compreensão mais ampla da neurodegeneração em geral. Da mesma forma, a fisiopatologia da CTE aumentará à medida que princípios estabelecidos sejam incorporados na pesquisa de outras doenças neurodegenerativas.

Nesse contexto, ressalta-se que a CTE é uma tauopatia mista consistindo de tau 3R e 4R e demonstrando que os oligômeros patogênicos e células positivas para p-tau para cada isoforma aumentam conforme o estágio da CTE aumenta. Ademais, uma mudança das isoformas 4R para 3R tau foi observada nos casos mais graves, sugerindo que a patologia tau evolui ao longo do tempo na CTE.

Para melhorar a detecção e o diagnóstico da síndrome clínica de TES, são necessários estudos prospectivos e longitudinais de indivíduos em risco de CTE, juntamente com estudos robustos de biomarcadores de fluidos e imagens, e análise de outras patologias que ocorrem em CTE, incluindo neuroinflamação, pequenas alterações vasculares e degeneração da substância

branca. Dessa forma, estudos adicionais em populações de alto risco são necessários para estabelecer certos biomarcadores, de preferência não invasivos, para CTE que podem ser usados durante a vida do paciente para prevenção, diagnóstico precoce, avaliação de risco, previsão de resultados ou desempenho de gerenciamento.

## REFERÊNCIAS

ALBAYRAM, O.; ALBAYRAM, S.; MANNIX, R. Chronic traumatic encephalopathy—a blueprint for the bridge between neurological and psychiatric disorders. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, dez. 2020.

ALOSCO, M. L.; CULHANE, J.; MEZ, J. Neuroimaging Biomarkers of Chronic Traumatic Encephalopathy: Targets for the Academic Memory Disorders Clinic. **Neurotherapeutics**, 13 abr. 2021.

ARENA, J. D. *et al.* Astroglial tau pathology alone preferentially concentrates at sulcal depths in chronic traumatic encephalopathy neuropathologic change. **Brain Communications**, v. 2, n. 2, 1 jul. 2020.

AYUBCHA, C. *et al.* Tau Imaging in Head Injury. **PET Clinics**, v. 16, n. 2, p. 249–260, abr. 2021.

BABCOCK, K. J. *et al.* Interface astrogliosis in contact sport head impacts and military blast exposure. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 10, n. 1, 13 abr. 2022.

MICHAUD, J. *et al.* Ballooned neurons in semi-recent severe traumatic brain injury. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 11, n. 1, 10 mar. 2023.

BUCKLAND, M. E. *et al.* Chronic Traumatic Encephalopathy as a Preventable Environmental Disease. **Frontiers in Neurology**, v. 13, 13 jun. 2022.

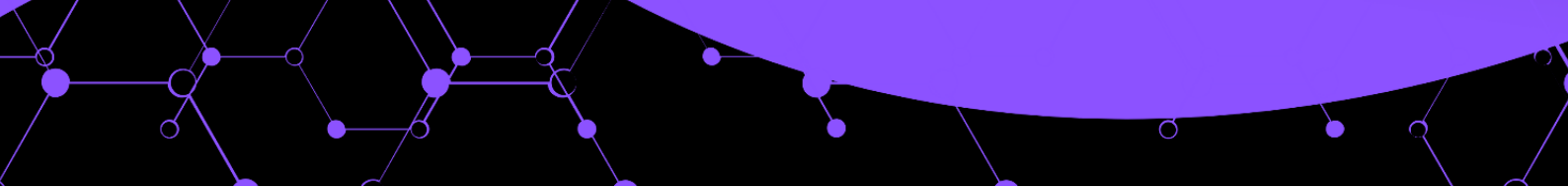
BUTLER, M. L. M. D. *et al.* Tau Pathology in Chronic Traumatic Encephalopathy is Primarily Neuronal. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 81, n. 10, p. 773–780, 28 jul. 2022.

BYARD, R. *et al.* Chronic traumatic encephalopathy (CTE)—features and forensic considerations. **Forensic Science, Medicine and Pathology**, 14 abr. 2023.

CHENG, H. *et al.* Tau overexpression exacerbates neuropathology after repeated mild head impacts in male mice. **Neurobiology of Disease**, v. 134, p. 104683, fev. 2020.

CHERRY, J. D. *et al.* Evolution of neuronal and glial tau isoforms in chronic traumatic encephalopathy. **Brain Pathology**, v. 30, n. 5, p. 913–925, 2 jul. 2020.

GRAHAM, N. S.; SHARP, D. J. Understanding neurodegeneration after traumatic brain injury: from mechanisms to clinical trials in dementia. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 90, n. 11, p. 1221–1233, 21 set. 2019.



JOHNSTONE, D. M.; MITROFANIS, J.; STONE, J. The brain's weakness in the face of trauma: How head trauma causes the destruction of the brain. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1141568, 2023.

KOLIATSOS, V. E.; RAO, V. The Behavioral Neuroscience of Traumatic Brain Injury. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 43, n. 2, p. 305–330, jun. 2020.

LEDREUX, A. *et al.* Assessment of Long-Term Effects of Sports-Related Concussions: Biological Mechanisms and Exosomal Biomarkers. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, n. 761, 30 jul. 2020.

MAVROUDIS, I. *et al.* Post-Concussion Syndrome and Chronic Traumatic Encephalopathy: Narrative Review on the Neuropathology, Neuroimaging and Fluid Biomarkers. **Diagnostics**, v. 12, n. 3, p. 740, 18 mar. 2022.

MCKEE, A. C. *et al.* Chronic traumatic encephalopathy (CTE): criteria for neuropathological diagnosis and relationship to repetitive head impacts. **Acta Neuropathologica**, v. 145, n. 4, 10 fev. 2023.

MURRAY, H. C. *et al.* Neuropathology in chronic traumatic encephalopathy: a systematic review of comparative post-mortem histology literature. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 10, n. 1, 6 ago. 2022.

SCANLON, M. M. *et al.* Chronic traumatic encephalopathy pathognomonic lesions occurring in isolation adjacent to infiltrative and non-infiltrative white matter lesions. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 83, n. 8, p. 695–700, 15 maio 2024.

STEIN, T. D.; CRARY, J. F. Chronic Traumatic Encephalopathy and Neuropathological Comorbidities. **Seminars in Neurology**, v. 40, n. 04, p. 384–393, 30 jun. 2020.

TADepALLI, S. A. *et al.* Long-term cognitive impairment without diffuse axonal injury following repetitive mild traumatic brain injury in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 378, p. 112268, jan. 2020

VEKSLER, R. *et al.* Slow blood-to-brain transport underlies enduring barrier dysfunction in American football players. **Brain**, 28 maio 2020.