



Mecanismos Patológicos e Potenciais Terapias para a Encefalopatia Traumática Crônica.

Marcelo Sampaio Lopes¹, Elen Cristina Balastrelli Pereira², Rebeca Rivera Justiniano e Silva³, Leandro Ferreira da Silva⁴, Rafaela Ferreira de Souza⁵, Robson Silva Araújo Orso⁶, Betsy Lee Morelli Acataussú⁷, Alessandra Rayssa Queiroz da Silva⁸, Lourival Ribeiro dos Santos Júnior⁹, Augusto Costa Ataidés¹⁰, Bruno Henrique Silva de Paula¹¹, Beatriz Pinheiro Rabelo Soares¹², Fernanda Lima Ferreira¹³



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2145-2156>

Artigo recebido em 19 de Julho e publicado em 09 de Setembro de 2024

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Este estudo analisa os mecanismos patológicos e potenciais terapias para a Encefalopatia Traumática Crônica (ETC), uma doença neurodegenerativa associada a traumas repetitivos na cabeça, comum em esportes de contato e profissões de risco. A pesquisa busca entender a agregação da proteína tau hiperfosforilada e a inflamação crônica no cérebro, fatores que desempenham um papel central na progressão da doença. O objetivo é contribuir para o campo de conhecimento da ETC aprofundando a análise dos mecanismos patológicos envolvidos e das possíveis intervenções terapêuticas. Para isso, realizou-se uma revisão integrativa da literatura, abrangendo estudos publicados entre 2012 e 2024, disponíveis em português, inglês e espanhol, para sintetizar dados sobre o desenvolvimento da ETC e as intervenções terapêuticas promissoras. Os resultados indicam que terapias direcionadas à modulação da proteína tau e intervenções anti-inflamatórias têm demonstrado potencial em estudos pré-clínicos, mas ainda necessitam de validação clínica robusta. Técnicas diagnósticas como biomarcadores e tomografia por emissão de pósitrons (PET) emergem como alternativas promissoras para a detecção precoce, mas também exigem mais estudos para padronização. A revisão aponta a necessidade de pesquisas adicionais para confirmar a eficácia das intervenções e melhorar o manejo clínico da ETC. Conclui-se que a continuidade dos estudos é essencial para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e para a mitigação dos efeitos dessa condição na saúde pública, especialmente entre populações jovens e de alto risco.

Palavras-chave: Encefalopatia Traumática Crônica; Neurodegeneração; Lesão Cerebral e Disfunções Neurológicas.

Pathological mechanisms and potential therapies for chronic traumatic encephalopathy

ABSTRACT

This study examines the pathological mechanisms and potential therapies for Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE), a neurodegenerative disease associated with repetitive head trauma, commonly seen in contact sports and high-risk professions. The research focuses on understanding the aggregation of hyperphosphorylated tau protein and chronic brain inflammation, both of which play a central role in disease progression. The objective is to contribute to the field of CTE by deepening the analysis of the underlying pathological mechanisms and exploring potential therapeutic interventions. An integrative literature review was conducted, encompassing studies published between 2012 and 2024 in Portuguese, English, and Spanish. This synthesis provides insight into CTE development and promising therapeutic interventions. Results suggest that therapies targeting tau modulation and anti-inflammatory interventions show potential in preclinical studies but require further robust clinical validation. Diagnostic techniques, such as biomarkers and positron emission tomography (PET), are emerging as promising tools for early detection but also require standardization through additional research. The review highlights the need for further studies to confirm the efficacy of these interventions and improve the clinical management of CTE. It concludes that continued research is crucial to developing more effective treatments and mitigating the impact of this condition on public health, particularly in young and high-risk populations.

Keywords: Chronic Traumatic Encephalopathy; Neurodegeneration; Brain Injury and Neurological Dysfunction.

Instituição afiliada – Universidade do Estado de Mato Grosso¹, Universidade do Estado de Mato Grosso², Centro universitário FAMETRO³, Universidade do Estado de Mato Grosso⁴, Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)⁵, Universidade do Estado de Mato Grosso⁶, Faculdade Metropolitana da Amazônia (FAMAZ)⁷, Centro Universitário Metropolitano da Amazônia – UNIFAMAZ⁸, Faculdade Atenas (UniAtenas)⁹, Universidade do Estado de Mato Grosso¹⁰, Universidade do Estado do Mato Grosso¹¹, Centro Universitário Christus - (UniChristus)¹², Centro universitário FAMETRO¹³

Autor correspondente: Marcelo Sampaio Lopes - marcelo.sampaio@unemat.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Encefalopatia Traumática Crônica (ETC) caracteriza-se como uma enfermidade evolutiva, que está relacionada com danos recorrentes no crânio. Esse fato se dá devido a aglomeração de proteína hiperfosforilada no cérebro, que atualmente identificamos como “demência pugilística”. Em atletas boxeadores a ETC é definida em diversos contextos devido a agressividade do esporte, no entanto, pode-se presenciar essa enfermidade em diversas outras áreas profissionais. Este reconhecimento ampliado reflete uma maior compreensão das manifestações clínicas e neuropatológicas da doença, bem como a gravidade de seus impactos na saúde pública (Oliveira *et al.*, 2019).

Para que haja o desenvolvimento da ETC são necessários um desenvolvimento complexo em seu processo patológico, o qual tem início com uma lesão cerebral traumática que inclui dores de cabeça intensa, perda de atenção e concentração, esses sintomas estão relacionados ao estágio i dessa doença, no entanto, esse decurso pode progredir para uma disfunção neuronal generalizada (Andrade-López *et al.*, 2017).

Esses fatores são marcados por mudanças significativas que envolve condições microestruturais e bioquímicas, como a liberação de tau e outros marcadores neuroinflamatórios, que resultam em neurodegeneração progressiva. A propagação anômala de tau é uma característica distintiva da ETC, desempenhando um papel central na morte neuronal e nas alterações cognitivas e comportamentais observadas em pacientes afetados (Andrade-López *et al.*, 2017).

Apesar do diagnóstico dessa disfunção só ser feito após a morte por meio da histopatologia. Atualmente técnicas tem ganhado espaço como o uso dos biomarcadores e procedimentos de imagem como a Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET). Esse método fornece perspectivas promissoras para o diagnóstico antes do falecimento. No entanto, essas ferramentas ainda carecem de validação clínica e padronização para serem amplamente implementados. A necessidade de diagnóstico precoce é crucial, uma vez que a identificação de casos iniciais pode influenciar diretamente as estratégias de intervenção e manejo da doença (Hay *et al.*, 2016 e Adam 2021).

Embora esses avanços estejam evidentes, ainda é perceptível a falta de tratamentos específicos para pacientes acometidos com esses danos. Com isso, é válido ressaltar a importância de novos estudos que explorem as abordagens terapêuticas, uma vez que atualmente, o foco principal do manejo da ETC é a prevenção de traumas repetitivos, sobretudo em esportes e profissões de alto risco (Adam 2021).

Intervenções emergentes, como terapias direcionadas à tauopatia e terapias anti-inflamatórias, estão sendo estudadas em modelos pré-clínicos, mas os resultados ainda são preliminares. O desenvolvimento de terapias eficazes exige um entendimento profundo dos mecanismos patológicos subjacentes que sustentam a progressão da doença (Adam 2021).

Além disso, o impacto da ETC vai além dos sintomas clínicos. A condição está associada a uma carga econômica significativa e afeta a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. A progressão para demência e outras condições neuropsiquiátricas graves implica em cuidados intensivos de longo prazo, ressaltando a importância de esforços voltados para a prevenção e o tratamento. Assim, estratégias que visam reduzir a incidência da ETC têm implicações tanto clínicas quanto socioeconômicas (Hay *et al.*, 2016).

Ademais, o objetivo desse estudo é contribuir para o campo de conhecimento da ETC ao aprofundar a análise dos mecanismos patológicos envolvidos e das possíveis intervenções terapêuticas. A identificação de novas estratégias terapêuticas que possam interromper ou retardar a progressão da doença pode abrir caminho para tratamentos mais eficazes no futuro. Ao explorar essas dimensões, espera-se oferecer uma base sólida para futuras pesquisas e desenvolvimento de políticas de saúde voltadas para a mitigação dos efeitos da ETC.

METODOLOGIA

Esta revisão integrativa foi conduzida com o objetivo de explorar e sintetizar os mecanismos patológicos subjacentes e os potenciais terapias para a Encefalopatia Traumática Crônica (ETC). Para isso, a questão de pesquisa formulada foi: Quais são os

mecanismos patológicos envolvidos na ETC e quais terapias têm demonstrado potencial na sua prevenção e tratamento? A metodologia seguiu cinco etapas principais:

Primeiramente, foi realizada a identificação clara da questão de pesquisa, conforme mencionado, para orientar a revisão. Em seguida, a busca pela literatura foi conduzida em bases de dados eletrônicas como PubMed, SciELO, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando termos específicos relacionados à ETC, como: “Encefalopatia Traumática Crônica”; “Neurodegeneração”; “Lesão Cerebral” e “Disfunções Neurológicas”.

Posteriormente foi adotado como critérios de inclusão, estudos publicados nos últimos 12 anos (2012 a 2024), nos idiomas de português, inglês e espanhol, que estivessem disponíveis na íntegra, e que abordassem diretamente a temática proposta. Foram excluídos resumos de congressos, dissertações, teses e artigos que não apresentassem resultados ou discussões pertinentes ao foco da pesquisa.

Após a coleta dos artigos, procedeu-se com a leitura crítica e a avaliação da qualidade dos estudos utilizando ferramentas validadas, para assegurar a inclusão apenas de estudos com rigor metodológico adequado. Dados relevantes de cada estudo foram extraídos e organizados em uma tabela de evidências, incluindo informações sobre autor, ano de publicação, tipo de estudo e objetivo do estudo.

Por fim, a última etapa da revisão envolveu a elaboração do relatório, destacando os principais achados, limitações dos estudos revisados, implicações para a prática clínica e sugestões para futuras investigações na área da ETC. Esta metodologia proporcionou uma abordagem abrangente e sistemática para a identificação, avaliação e síntese das evidências disponíveis sobre os mecanismos patológicos e potenciais terapias para a Encefalopatia Traumática Crônica.

RESULTADO

Os estudos incluídos nesta revisão foram organizados e sintetizados em uma tabela detalhada a seguir, com o objetivo de fornecer uma visão abrangente e clara

dos achados relevantes. A tabela destaca os principais aspectos de cada trabalho, como o tipo de estudo, título, autor/ano como também o objetivo.

Tabela 1: Estudos incluídos para compor a revisão

AUTOR/ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO
Broch et al., 2024	Traumatismo Cranioencefálico como Fator Desencadeador de Neurodegeneração Crônica	Revisão bibliográfica	Realizar revisão de literatura sobre traumatismo cranioencefálico (TCE) como fator desencadeador de neurodegeneração Crônica.
Gavett; Stern; Mckee 2012	Encefalopatia Traumática Crônica: Um Potencial Efeito Tardio do Traumatismo Craniano Concussivo e Subconcussivo Relacionado ao Esporte	Revisão Bibliografica	Identificar o Efeito Tardio do Traumatismo Craniano Concussivo e Subconcussivo Relacionado ao Esporte
Koza et al., 2024	Depleção de biomarcadores antioxidantes específicos do sexo em pacientes com história de lesão cerebral traumática leve	Estudo qualitativo	analisamos retrospectivamente os sintomas e antioxidantes do sangue em pacientes com histórico de mTBI que se apresentaram ao Resilience Code
Katsumoto; Takeuchi; Tanaka 2019	Tau Patologia na Encefalopatia Traumática Crônica e Doença de Alzheimer: Semelhanças e Diferenças	Revisão bibliográfica	Revisamos as características patológicas e moleculares da tau no TCE, incluindo estratégias terapêuticas prospectivas.
Ramos-Cejudo et al., 2018	Traumatismo cranioencefálico e doença de Alzheimer: a ligação cerebrovascular	Revisão bibliográfica	Propomos uma mudança de foco de um ponto de vista "neuronal" para um "neurovascular", apontando para DCV após TCE como um possível contribuinte causal para a deposição de A β / tau, neurodegeneração e início precoce de patologia semelhante à DA.
Breen e Krishnan 2020	Insights pré-clínicos recentes sobre o tratamento da encefalopatia traumática	Revisão bibliográfica	Discutimos o potencial translacional geral dessas abordagens e fornecemos recomendações para

	crônica		futuras estratégias de tratamento da bancada ao leito.
--	---------	--	--

Fonte: Autores, 2024.

Os resultados da revisão mostraram que a ETC é caracterizada por uma série de alterações neuropatológicas, entre elas a acumulação de proteína tau hiperfosforilada, que ocorre predominantemente em regiões como o córtex frontal, lobo temporal, e amígdala (Katsumoto; Takeuchi; Tanaka 2019).

É válido ressaltar que a propagação patológica da proteína tau, é resultante de traumas repetitivos na cabeça, está associada a disfunções sinápticas e à morte neuronal. O estudo realizado por Katsumoto; Takeuchi; Tanaka 2019 destaca que esse fator ocorre devido ao seu acúmulo anormal nos corpos celulares considerados importantes para patogênese.

Mas a final, o que é a proteína tau? sua abreviação deriva de "*tubulin-associated unit*," é uma proteína que se associa aos microtúbulos no interior dos neurônios, ajudando na estabilidade e manutenção da estrutura celular. Em condições normais, tau desempenha um papel crucial no transporte intracelular, mas, quando hiperfosforilada, pode se aglomerar formando emaranhados neurofibrilares, como os observados na Encefalopatia Traumática Crônica (ETC). Esses emaranhados interrompem a função neuronal e estão diretamente associados à neurodegeneração e aos sintomas clínicos da ETC, como déficits cognitivos e alterações comportamentais (VandeVrede; L. Boxer e Polydoro 2022).

No que diz respeito às terapias potenciais, foram identificadas intervenções direcionadas à modulação da proteína tau, incluindo o uso de inibidores da agregação e anticorpos monoclonais anti-tau. Além disso, intervenções anti-inflamatórias, como o uso de inibidores da microglia e moduladores de citocinas, mostraram-se promissoras em modelos experimentais. Contudo, os estudos clínicos disponíveis ainda são limitados, e há uma necessidade de ensaios maiores e mais robustos para confirmar a eficácia dessas abordagens comportamentais (VandeVrede; L. Boxer e Polydoro 2022).

DISCUSSÃO

Durante a realização deste estudo, os dados revisados reafirmaram que a

Encefalopatia Traumática Crônica (ETC) é uma doença neurodegenerativa complexa. Segundo o estudo de Broch *et al.*, (2024), a ETC tem sido uma das principais causas de internações hospitalares no Brasil desde 2008. Além disso, foi identificado que a maioria dos pacientes afetados são adultos jovens, na faixa etária de 20 a 39 anos, refletindo um impacto significativo na saúde pública, especialmente entre indivíduos envolvidos em atividades de alto risco.

Outro achado relatado nos resultados dessa revisão é a questão da agregação de tau nos neurônios, especialmente nas regiões do córtex frontal, lobo temporal e amígdala, contribui para a morte neuronal e o declínio cognitivo progressivo, confirmando achados anteriores que relacionam a tauopatia com a disfunção sináptica e neurodegeneração (Katsumoto; Takeuchi; Tanaka 2019).

No entanto, a revisão também revela novas nuances sobre a patologia da ETC, especialmente no papel da inflamação crônica como um fator não apenas consequente, mas potencialmente promotor da doença. Estudos recentes destacam que a ativação persistente da microglia e a liberação de citocinas pró-inflamatórias podem contribuir para a progressão da ETC, abrindo novas perspectivas para intervenções terapêuticas que vão além da modulação da proteína tau (Gavett; Stern; Mckee 2012). Essas descobertas enfatizam a importância de explorar terapias combinadas que abordem simultaneamente os múltiplos aspectos da patogênese da ETC, como a agregação tau e a neuroinflamação.

No que se refere às terapias emergentes, a revisão destaca intervenções como anticorpos monoclonais anti-tau e inibidores da microglia que demonstraram eficácia em modelos experimentais, mas ainda carecem de validação em estudos clínicos de grande escala (VandeVrede; L. Boxer e Polydoro 2022). A eficácia desses tratamentos permanece incerta, e há uma necessidade crítica de ensaios clínicos controlados que possam estabelecer sua aplicabilidade e segurança em humanos. Além disso, as dificuldades em penetrar a barreira hematoencefálica e a necessidade de atingir especificamente as proteínas tau patológicas sem afetar as proteínas normais representam desafios significativos para o desenvolvimento terapêutico.

As técnicas de diagnóstico precoce, como o uso de biomarcadores e PET, oferecem uma abordagem promissora para a identificação de casos iniciais de ETC. No entanto, essas ferramentas ainda precisam de validação adicional e padronização para

serem amplamente implementadas na prática clínica (Ramos-Cejudo *et al.*, 2018). O diagnóstico precoce é crucial para melhorar os resultados dos pacientes, permitindo intervenções em estágios iniciais da doença, antes que ocorram danos neuronais irreversíveis.

As semelhanças observadas entre os estudos revisados sustentam a teoria de que a ETC é uma condição multifatorial, influenciada tanto por fatores neurobiológicos quanto ambientais. A literatura existente concorda que a exposição repetitiva a traumas cranianos é o principal fator de risco, e que a progressão da doença envolve mecanismos complexos que incluem tanto alterações estruturais quanto inflamação cerebral (Koza *et al.*, 2024). No entanto, há diferenças significativas nas abordagens terapêuticas e nos métodos diagnósticos utilizados pelos estudos, o que sugere a necessidade de uma padronização mais rigorosa para permitir comparações mais diretas e significativas entre as investigações.

As limitações desta revisão incluem a dependência de estudos observacionais e experimentais, que muitas vezes possuem tamanhos de amostra reduzidos e são sujeitos a vieses metodológicos. Além disso, a maioria dos estudos revisados se concentrou em populações específicas, como atletas de esportes de contato ou militares, limitando a generalização dos resultados para outras populações em risco de ETC. Há também uma falta de estudos longitudinais que acompanhem a progressão da doença ao longo do tempo, o que é essencial para uma compreensão mais aprofundada dos fatores prognósticos e da eficácia das intervenções.

Para pesquisas futuras, é crucial expandir os estudos para incluir populações diversificadas e desenvolver ensaios clínicos randomizados que investiguem tanto a eficácia quanto a segurança de novas terapias direcionadas à tau e à inflamação. Além disso, há uma necessidade urgente de explorar o desenvolvimento de biomarcadores específicos que possam facilitar o diagnóstico precoce e o monitoramento da progressão da doença. A integração de tecnologias avançadas de neuroimagem com estudos moleculares pode ajudar a revelar novas características da patogênese da ETC, levando a abordagens terapêuticas mais personalizada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



Este estudo consolidou conhecimentos importantes sobre os mecanismos subjacentes e possíveis intervenções para a Encefalopatia Traumática Crônica (ETC), reforçando seu caráter como uma condição neurodegenerativa complexa e progressiva. Identificou-se a relevância da tauopatia e da neuroinflamação no desenvolvimento da doença, além de destacar o impacto significativo da ETC em jovens adultos, refletindo uma preocupação crescente em saúde pública. As evidências apontam para a necessidade de diagnósticos precoces e terapias inovadoras, sublinhando a urgência de mais estudos para validar novas abordagens e melhorar o manejo clínico.

REFERÊNCIAS

ADAM, Ionela Alexandra. Fármacos utilizados em diagnóstico por tomografia por emissão de positrões (PET): situação atual e perspectivas futuras. 2021. **Trabalho Final de Mestrado Integrado, Ciências Farmacêuticas, 2021, Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia.** repositorio.ul.pt, <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/53139>.

ANDRADE-LÓPEZ, Andrea, et al. “Encefalopatía Traumática Crónica: Revisión De La Literatura. **Revista Ecuatoriana de Neurología**, vol. 26, no 3, dezembro de 2017, p. 251–57.

BREEN, Patrick W., e KRISHNAN, Vaishnav. Recent Preclinical Insights Into the Treatment of Chronic Traumatic Encephalopathy. **Frontiers in Neuroscience**, vol. 14, julho de 2020, p. 616. DOI. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00616>.

BROCH, Luisa Rossetto *et al.* Traumatismo Cranioencefálico como Fator Desencadeador de Neurodegeneração Crônica. **JBNC - JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA**, vol. 35, no 1, 2024, p. 105–10. DOI. <https://doi.org/10.22290/jbnc.2024.350102>.

GAVETT, Brandon E; STERN, Robert A; MCKEE, Ann C. Chronic Traumatic Encephalopathy: A Potential Late Effect of Sport-Related Concussive and Subconcussive Head Trauma. **Clinics in Sports Medicine**, vol. 30, no 1, janeiro de 2011, p. 179–88. DOI. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2010.09.007>.

HAY, Jennifer, *et al.* Chronic Traumatic Encephalopathy: The Neuropathological Legacy of Traumatic Brain Injury. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, vol. 11, no 1, maio de 2016, p. 21–45. DOI. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044116>.

KOZA, Lilia A., *et al.* Sex-Specific Antioxidant Biomarker Depletion in Patients with a History of Mild Traumatic Brain Injury. **Advances in Redox Research**, vol. 10, abril de 2024, p. 100097. DOI. <https://doi.org/10.1016/j.arres.2024.100097>.

KATSUMOTO, Atsuko; TAKEUCHI, Hideyuki; TANAKA, Fumiaki. Tau Pathology in



Chronic Traumatic Encephalopathy and Alzheimer's Disease: Similarities and Differences. **Frontiers in Neurology**, vol. 10, setembro de 2019. Frontiers, <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00980>.

OLIVEIRA, Bruno Martins de, *et al.* A relação entre encefalopatia traumática crônica no boxe: uma revisão sistemática. **Anais da Mostra Acadêmica do Curso de Fisioterapia**, vol. 7, no 2, dezembro de 2019, p. 138–45. anais.unievangelica.edu.br.

RAMOS-CEJUDO, Jaime, *et al.*, Traumatismo cranioencefálico e doença de Alzheimer: a ligação cerebrovascular. **eBioMedicine Part of THE LANCET Discovery Science**. ResenhaVolume 28p21-30Fevereiro 2018. DOI. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.021>.

VANDEVREDE, Lawren; L. BOXER, Adam; POLYDORO, Manuela. Targeting Tau: Clinical Trials and Novel Therapeutic Approaches. **Neuroscience Letters**, vol. 731, julho de 2020, p. 134919. DOI. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134919>.