Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

# NEUROINFLAMAÇÃO COMO DETERMINANTE PROGNÓSTICO NO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO GRAVE

# NEUROINFLAMMATION AS A PROGNOSTIC DETERMINANT IN SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

# LA NEUROINFLAMACIÓN COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE

https://doi.org/10.56238/arev8n6-009

**Data de submissão:** 02/05/2026 **Data de publicação:** 02/06/2026

**Giulia Otto Bahr**
Graduanda do Curso de Medicina
Instituição: Universidade do Contestado (UNC) - Campus Porto União
E-mail: gottobahr@gmail.com

**Fabiana Granemann**
Graduanda do Curso de Medicina
Instituição: Universidade do Contestado (UNC) - Campus Porto União
E-mail: fabiana.granemann@aluno.unc.br

**Ester de França Ruby**
Graduanda do Curso de Medicina
Instituição: Universidade do Contestado (UNC) - Campus Porto União
E-mail: ester.ruby@aluno.unc.br

**Karoliny de Castilho**
Graduanda do Curso de Medicina
Instituição: Universidade do Contestado (UNC) - Campus Porto União
E-mail: karolcastilho07@gmail.com

**Letícia Faganello**
Graduanda do Curso de Medicina
Instituição: Universidade do Contestado (UNC) - Campus Porto União
E-mail: leticiafaganello6@gmail.com

**Jucelia Candido**
Especialista em Medicina da Família e Comunidade - RQE Nº: 37187
Instituição: Universidade do Contestado (UNC) - Campus Porto União
E-mail: jucelia11candido@gmail.com

**Marco Antonio Schueda**
Doutor em Ortopedia e Traumatologia
Instituição: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
E-mail: schueda.sc@gmail.com

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

**RESUMO**

Este estudo analisa a arquitetura fisiopatológica da neuroinflamação no Traumatismo Crânio Encefálico (TCE) moderado a grave, elucidando os mecanismos de lesão secundária e sua correlação com biomarcadores prognósticos e desfechos clínicos. Por meio de uma revisão narrativa da literatura, investigou-se a transição do paradigma reducionista para a biologia de sistemas na neuroproteção contemporânea. A cascata secundária consolida-se como um processo multissistêmico no qual a piroptose, a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) e a ativação do sistema complemento operam sinergicamente para exacerbar o edema citotóxico e vasogênico. Biomarcadores estruturais, como a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e o neurofilamento leve (NfL), além de citocinas específicas, como IL-6 e IL-1β, emergem como potenciais preditores de gravidade, embora a heterogeneidade fenotípica e a ausência de valores de corte universais limitem sua aplicabilidade clínica imediata. As evidências apontam que a persistência de um estado inflamatório crônico configura um dos principais determinantes da mortalidade tardia e do declínio cognitivo persistente observado em sobreviventes. O insucesso histórico de terapias de alvo único reforça a necessidade de intervenções multimodais integradas. Nesse contexto, o manejo do TCE grave exige o abandono de estratégias de bloqueio imunológico inespecífico em favor da imunomodulação seletiva. A medicina de precisão, pautada na estratificação biológica individual e na compreensão das janelas temporais da inflamação, configura-se como uma das principais fronteiras científicas para mitigar a morbimortalidade e otimizar a recuperação funcional em longo prazo, oferecendo abordagem personalizada para uma patologia marcadamente heterogênea.

**Palavras-chave:** Traumatismo Cranioencefálico. Neuroinflamação. Lesão Secundária. Biomarcadores. Neuroproteção.

**ABSTRACT**

This study analyzes the pathophysiological architecture of neuroinflammation in moderate to severe Traumatic Brain Injury (TBI), elucidating the mechanisms of secondary injury and their correlation with prognostic biomarkers and clinical outcomes. Through a narrative literature review, the transition from the reductionist paradigm to systems biology in contemporary neuroprotection was investigated. The secondary cascade is established as a multisystemic process in which pyroptosis, the formation of neutrophil extracellular traps (NETs), and activation of the complement system act synergistically to exacerbate cytotoxic and vasogenic edema. Structural biomarkers, such as glial fibrillary acidic protein (GFAP) and neurofilament light chain (NfL), in addition to specific cytokines such as IL-6 and IL-1β, emerge as potential predictors of severity, although phenotypic heterogeneity and the absence of universal cutoff values limit their immediate clinical applicability. Evidence indicates that the persistence of a chronic inflammatory state constitutes one of the main determinants of late mortality and persistent cognitive decline observed in survivors. The historical failure of single-target therapies reinforces the need for integrated multimodal interventions. In this context, the management of severe TBI requires abandoning nonspecific immune blockade strategies in favor of selective immunomodulation. Precision medicine, guided by individual biological stratification and understanding of the temporal windows of inflammation, emerges as one of the main scientific frontiers to mitigate morbidity and mortality and optimize long-term functional recovery, offering a personalized approach to a markedly heterogeneous pathology.

**Keywords:** Traumatic Brain Injury. Neuroinflammation. Secondary Injury. Biomarkers. Neuroprotection.

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

**RESUMEN**
Este estudio analiza la arquitectura fisiopatológica de la neuroinflamación en el traumatismo craneoencefálico (TCE) moderado a grave, dilucidando los mecanismos de la lesión secundaria y su correlación con biomarcadores pronósticos y resultados clínicos. Mediante una revisión narrativa de la literatura, se investigó la transición del paradigma reduccionista a la biología de sistemas en la neuroprotección contemporánea. La cascada secundaria se consolida como un proceso multisistémico en el que la piroptosis, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y la activación del sistema del complemento operan sinérgicamente para exacerbar el edema citotóxico y vasogénico. Los biomarcadores estructurales, como la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y el neurofilamento ligero (NfL), así como citocinas específicas, como la IL-6 y la IL-1β, emergen como posibles predictores de gravedad, aunque la heterogeneidad fenotípica y la ausencia de valores de corte universales limitan su aplicabilidad clínica inmediata. La evidencia sugiere que la persistencia de un estado inflamatorio crónico es un determinante clave de la mortalidad tardía y del deterioro cognitivo persistente observado en los supervivientes. El fracaso histórico de las terapias dirigidas a un solo objetivo refuerza la necesidad de intervenciones multimodales integradas. En este contexto, el manejo del traumatismo craneoencefálico grave requiere abandonar las estrategias de bloqueo inmunitario inespecífico en favor de la inmunomodulación selectiva. La medicina de precisión, basada en la estratificación biológica individual y la comprensión de las ventanas temporales de la inflamación, es una de las principales fronteras científicas para mitigar la morbilidad y la mortalidad y optimizar la recuperación funcional a largo plazo, ofreciendo un enfoque personalizado para una patología marcadamente heterogénea.

**Palabras clave:** Traumatismo Craneoencefálico. Neuroinflamación. Lesión Secundaria. Biomarcadores. Neuroprotección.

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

## 1 INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) permanece entre as principais causas de morbimortalidade no mundo, sendo responsável por elevado impacto funcional, social e econômico. Além do dano mecânico inicial provocado pelo trauma, a progressão da lesão cerebral secundária exerce papel determinante na evolução clínica e prognóstica dos pacientes. Nesse contexto, a neuroinflamação destaca-se como um dos principais mecanismos envolvidos na perpetuação do dano neuronal após o insulto primário (MORGANTI-KOSSMANN *et al.*, 2019).

A transição da fase aguda para a fase crônica é mediada por uma "tempestade molecular" que inclui a liberação de padrões moleculares associados ao dano (DAMPs), ativação de inflamassomas e processos de morte celular programada, como a piroptose (ZHANG *et al.*, 2024). Embora inicialmente direcionada ao reparo tecidual, essa resposta inflamatória frequentemente evolui para um fenótipo neurotóxico, perpetuando a excitotoxicidade glutamatérgica e o colapso mitocondrial, culminando em hipertensão intracraniana e isquemia secundária (DOBSON; MORRIS; LETSON, 2024; WANG *et al.*, 2025).

Apesar do avanço na identificação de biomarcadores séricos de lesão glial e axonal, a tradução desses achados para a prática clínica ainda enfrenta desafios significativos relacionados à padronização metodológica e à especificidade diagnóstica (HOSSAIN *et al.*, 2024). Paralelamente, o histórico insucesso de ensaios clínicos baseados em agentes anti-inflamatórios inespecíficos, como os corticosteroides, levou a comunidade científica a revisitar as bases moleculares da doença em busca de alvos terapêuticos mais específicos e individualizados (ZHENG *et al.*, 2022). Justifica-se, portanto, a presente revisão pela necessidade de sintetizar as evidências mais recentes acerca da sinalização imuno-inflamatória no TCE, visando fundamentar estratégias de medicina de precisão capazes de interromper a progressão da deterioração neurológica em pacientes com TCE moderado a grave.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de sintetizar evidências científicas sobre neuroinflamação no traumatismo cranioencefálico (TCE) moderado a grave, com enfoque nos mecanismos fisiopatológicos, biomarcadores e repercussões prognósticas e terapêuticas.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, ScienceDirect (Elsevier) e Cochrane Library, além de diretrizes e artigos publicados em periódicos científicos relevantes. Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos relacionados à neuroinflamação, lesão secundária e biomarcadores no TCE.

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

A estratégia de busca utilizou descritores controlados (MeSH/DeCS), incluindo os termos "traumatic brain injury", "neuroinflammation", "secondary injury cascade", "biomarkers", "pyroptosis" e "blood-brain barrier disruption", combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídas publicações em português e inglês, com prioridade para estudos publicados entre 2019 e 2026. Entretanto, referências clássicas anteriores também foram utilizadas quando consideradas fundamentais para compreensão dos mecanismos fisiopatológicos abordados. Foram excluídos relatos de caso, editoriais, comunicações breves e estudos sem relação direta com neuroinflamação e prognóstico neurológico no TCE. Após aplicação dos critérios de elegibilidade e seleção bibliográfica, foram incluídas 33 referências científicas nesta revisão narrativa, os dados selecionados foram organizados em eixos temáticos envolvendo bases celulares da neuroinflamação, cascata de lesão secundária, biomarcadores inflamatórios, desfechos clínicos e perspectivas terapêuticas no TCE moderado a grave.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 3.1 BASES FISIOPATOLÓGICAS DA NEUROINFLAMAÇÃO NO TCE

#### 3.1.1 Definição de neuroinflamação

A neuroinflamação no traumatismo cranioencefálico (TCE) corresponde à resposta imune intrínseca do sistema nervoso central desencadeada após a injúria cerebral, sendo mediada principalmente por micróglia, astrócitos e células inflamatórias periféricas recrutadas secundariamente à ruptura da barreira hematoencefálica (SIMON *et al.*, 2017; MORGANTI-KOSSMANN *et al*., 2019).

Trata-se de um processo dinâmico que pode exercer efeitos deletérios, ao amplificar o dano secundário, ou efeitos potencialmente reparadores, dependendo do contexto temporal e da intensidade da resposta inflamatória. Nesse sentido, Morganti-Kossmann *et al*. (2019, p. 105) afirmam que a resposta inflamatória no TCE configura-se como "uma espada de dois gumes", refletindo sua atuação simultaneamente protetora e prejudicial.

#### 3.1.2 Ativação da micróglia

A micróglia é rapidamente ativada após o TCE e desempenha papel central na modulação da resposta inflamatória (RYU; MCCABE; CORPS, 2021; SIMON *et al.,* 2017). Tradicionalmente, sua ativação foi descrita em dois fenótipos funcionais: o M1, associado à liberação de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, contribuindo para a lesão neuronal; e o M2, relacionado à resolução inflamatória e ao reparo tecidual.

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

Atualmente, compreende-se que a ativação microglial ocorre de forma dinâmica e altamente regulada, influenciada pelo microambiente cerebral e pela evolução temporal do trauma. Conforme destacado por Ryu, McCabe e Corps (2021), a ativação microglial após o TCE deve ser interpretada como um processo dinâmico e altamente regulado, e não como estados fixos e mutuamente exclusivos.

### 3.1.3 Astrócitos reativos

Além da micróglia, os astrócitos participam ativamente da resposta ao TCE por meio da astrogliose reativa, caracterizada por hipertrofia celular, aumento da expressão de GFAP e reorganização estrutural (BURDA; SOFRONIEW, 2014; SIMON *et al.,* 2017). Essa resposta contribui para a formação da cicatriz glial, que atua como barreira à propagação do dano, mas pode limitar a regeneração axonal e a plasticidade sináptica.

Nesse contexto, Burda e Sofroniew (2014, p. 229) destacam que a resposta glial é "multicelular e funcionalmente complexa", reforçando o caráter dual dos astrócitos, que exercem efeitos tanto protetores quanto potencialmente prejudiciais.

### 3.1.4 Disfunção da barreira hematoencefálica

A ruptura da barreira hematoencefálica ocorre precocemente no TCE, permitindo a infiltração de células inflamatórias periféricas e o extravasamento de proteínas plasmáticas para o parênquima cerebral (SIMON *et al.,* 2017; MORGANTI-KOSSMANN *et al.,* 2019). Esse processo intensifica a resposta inflamatória local, favorece a formação de edema cerebral e contribui para o aumento da pressão intracraniana, fatores diretamente associados à pior evolução clínica.

Morganti-Kossmann *et al.* (2019) ressaltam que a interação entre componentes periféricos e o microambiente cerebral exacerba a cascata inflamatória e agrava o dano secundário.

### 3.1.5 Citocinas inflamatórias

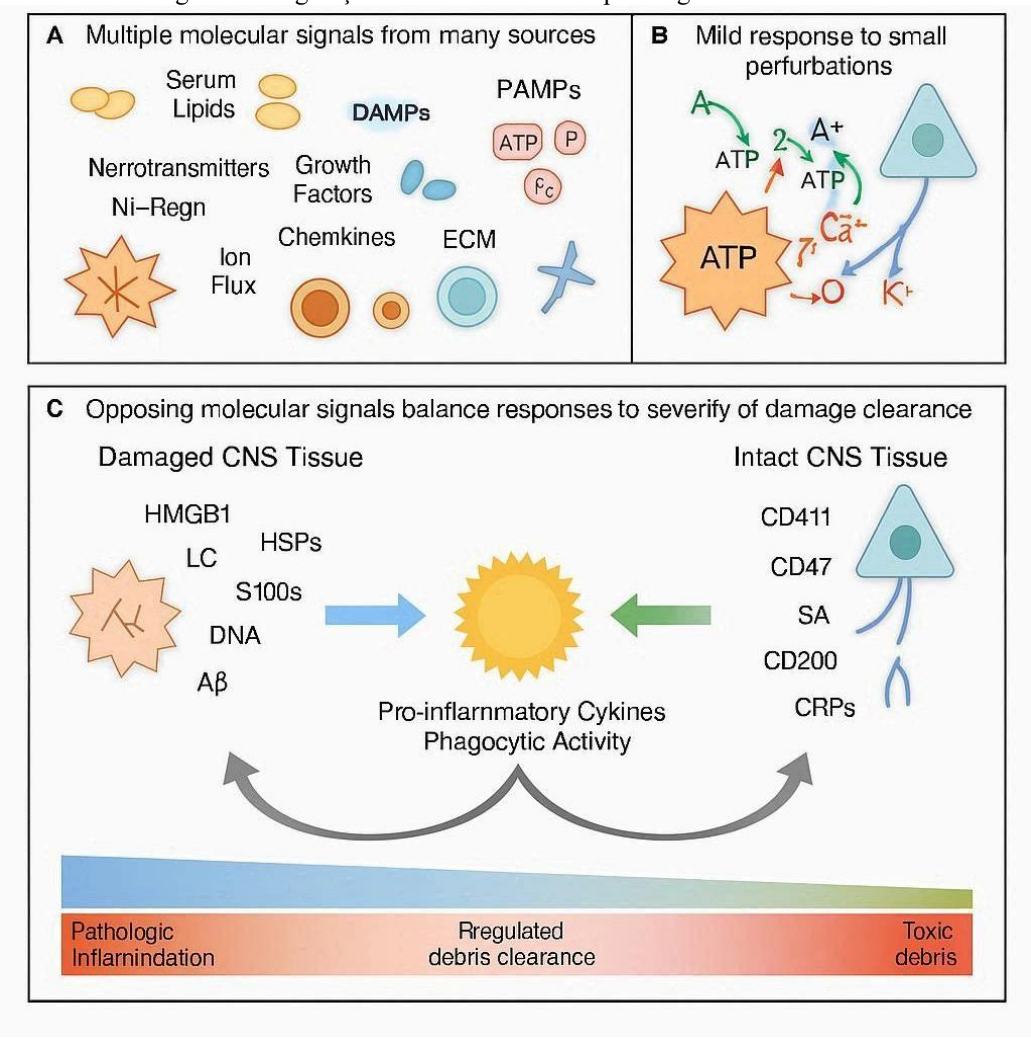
As citocinas pró-inflamatórias desempenham papel central na neuroinflamação após o TCE, especialmente IL-1β, IL-6 e TNF-α (SIMON *et al*., 2017; MORGANTI-KOSSMANN *et al.,* 2019). Essas moléculas participam do recrutamento celular inflamatório, aumento da permeabilidade vascular e amplificação do dano neuronal secundário.

A IL-1β está relacionada à ativação inflamatória local e recrutamento leucocitário, enquanto o TNF-α contribui para apoptose neuronal e disfunção vascular. Já a IL-6 apresenta associação com gravidade clínica e pior prognóstico funcional. Entretanto, os efeitos dessas citocinas variam conforme

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

intensidade da lesão e evolução temporal da resposta inflamatória.(SIMON *et al*., 2017; MORGANTI-KOSSMANN *et al.,* 2019).

Figura 1 - Regulação multimolecular e respostas graduadas a danos.




Fonte: Adaptado de Burda e Sofroniew (2014)

Em conjunto, esses mediadores inflamatórios participam de uma complexa rede de sinalização responsável pela perpetuação da lesão secundária cerebral e pela progressão do dano neuronal após o TCE, conforme ilustrado na Figura 1. (BURDA; SOFRONIEW, 2014)

## 3.2 CASCATA INFLAMATÓRIA SECUNDÁRIA AO TRAUMA

O traumatismo cranioencefálico constitui um processo fisiopatológico complexo e dinâmico, caracterizado por eventos progressivos divididos em lesão primária e lesão secundária. Embora a lesão inicial resulte diretamente do impacto mecânico, a progressão do dano cerebral decorre principalmente de alterações inflamatórias, metabólicas e vasculares que se desenvolvem após o trauma e influenciam

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

significativamente o prognóstico neurológico (VAN ERP *et al.*, 2023; DOBSON; MORRIS; LETSON, 2024).

### 3.2.1 Lesão primária versus lesão secundária

A lesão primária corresponde ao dano mecânico imediato causado pelo impacto, envolvendo ruptura neuronal, lesão axonal e alterações vasculares focais ou difusas. Trata-se de um evento estabelecido no momento do trauma, frequentemente irreversível e diretamente relacionado à intensidade da força aplicada (VAN ERP *et al.,* 2023; DOBSON; MORRIS; LETSON, 2024).

Em contraste, a lesão secundária desenvolve-se progressivamente após o insulto inicial, podendo persistir por horas, dias ou até anos. Esse processo envolve neuroinflamação, excitotoxicidade, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e ruptura da barreira hematoencefálica, contribuindo para progressão do dano neuronal e pior evolução clínica (ZHANG *et al.,* 2024; WANG *et al.*, 2025; DOBSON; MORRIS; LETSON, 2024).

Além disso, mecanismos inflamatórios como a piroptose intensificam a liberação de mediadores pró-inflamatórios, perpetuando a lesão cerebral secundária e favorecendo disfunção neurológica progressiva.(VAN ERP et al., 2023;)

### 3.2.2 Excitotoxicidade mediada por glutamato

A excitotoxicidade glutamatérgica representa um dos primeiros mecanismos envolvidos na lesão secundária após o TCE. A disfunção energética pós-trauma promove despolarização neuronal e liberação excessiva de glutamato no meio extracelular, resultando em hiperativação de receptores NMDA e aumento do influxo intracelular de cálcio (VAN ERP *et al.*, 2023).

A sobrecarga de cálcio ativa enzimas degradativas e desencadeia morte celular, contribuindo para progressão do dano neuronal. Paralelamente, vias inflamatórias relacionadas à piroptose e à ativação imune inata amplificam a excitotoxicidade e favorecem desequilíbrio persistente do microambiente cerebral (ZHANG *et al.*, 2024; WANG *et al.*, 2025).

### 3.2.3 Estresse oxidativo

O estresse oxidativo constitui importante componente da lesão cerebral secundária, resultando do desequilíbrio entre produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e mecanismos antioxidantes endógenos. Após o TCE, ocorre aumento significativo da liberação de radicais livres por células inflamatórias e estruturas lesionadas, promovendo dano às membranas celulares, proteínas e ácidos nucleicos (VAN ERP *et al.,* 2023; WANG *et al.,* 2025).

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

Esse processo contribui para disfunção neuronal progressiva, agravamento do edema cerebral e perpetuação da lesão tecidual, estando diretamente relacionado à deterioração neurológica após o trauma.(VAN ERP *et al.,* 2023; WANG *et al.,* 2025).

### 3.2.4 Disfunção mitocondrial e falência energética celular

O edema cerebral representa uma das principais consequências da cascata inflamatória secundária no TCE. A ruptura da barreira hematoencefálica e a disfunção da homeostase osmótica favorecem extravasamento de líquidos para o parênquima cerebral, contribuindo para edema vasogênico e citotóxico (VAN ERP *et al.,* 2023; WANG *et al.,* 2025).

O aumento progressivo do volume intracraniano eleva a pressão intracraniana e reduz a perfusão cerebral, estabelecendo ciclo de hipóxia, isquemia e agravamento do dano neuronal (DOBSON; MORRIS; LETSON, 2024; ZHANG *et al.,* 2024). Dessa forma, a cascata inflamatória secundária constitui importante determinante da progressão do dano cerebral e do prognóstico funcional após o TCE.

### 3.2.5 Edema cerebral e hipertensão intracraniana

O edema cerebral constitui importante consequência da lesão secundária no TCE, resultando da ruptura da barreira hematoencefálica, disfunção vascular e alterações osmóticas cerebrais. O extravasamento de líquidos para o parênquima cerebral favorece aumento da pressão intracraniana e redução da perfusão cerebral (VAN ERP *et al.,* 2023).

A elevação progressiva da pressão intracraniana agrava a hipóxia tecidual e perpetua o ciclo de dano neuronal. Dessa forma, o edema cerebral relaciona-se diretamente à pior evolução clínica e ao aumento da morbimortalidade no TCE grave (DOBSON; MORRIS; LETSON, 2024).

## 3.3 BIOMARCADORES ASSOCIADOS A NEUROINFLAMAÇÃO NO TCE

O traumatismo cranioencefálico moderado a grave desencadeia múltiplos mecanismos de lesão secundária, incluindo ruptura da barreira hematoencefálica, ativação glial, dano axonal e neuroinflamação persistente. Nesse contexto, biomarcadores séricos e liquóricos têm sido amplamente investigados como ferramentas auxiliares na avaliação da gravidade do trauma, monitorização clínica e estimativa prognóstica (HOSSAIN *et al.*, 2024; WILDE *et al.,* 2022).

Diferentes biomarcadores refletem processos fisiopatológicos distintos. Enquanto S100B e GFAP estão relacionados principalmente à lesão glial e disfunção da barreira hematoencefálica, o

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

neurofilamento leve associa-se ao dano axonal. Já as citocinas inflamatórias refletem a intensidade da resposta neuroinflamatória sistêmica e cerebral (WILDE *et al.,* 2022; HOSSAIN *et al.,* 2024).

### 3.3.1 S100B e GFAP

A proteína S100B e a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) destacam-se entre os principais biomarcadores gliais estudados no TCE. Ambas são liberadas após lesão astrocitária e ruptura da barreira hematoencefálica, apresentando associação com gravidade do trauma e presença de lesões intracranianas (KORLEY *et al.,* 2022).

A S100B apresenta elevada sensibilidade para dano cerebral, porém possui menor especificidade devido à possibilidade de elevação em lesões extracranianas. Em contrapartida, a GFAP demonstra maior especificidade para tecido nervoso central, sendo relacionada à presença de contusões, hemorragias e lesão axonal difusa (THELIN *et al*., 2017).

Estudos recentes evidenciam que níveis elevados de GFAP associam-se a piores desfechos funcionais e maior necessidade de suporte intensivo. No estudo TRACK-TBI, concentrações plasmáticas de GFAP e UCH-L1 apresentaram importante valor prognóstico após o trauma (KORLEY *et al.*, 2022).

### 3.3.2 Neurofilamento leve e dano axonal

O neurofilamento leve (NfL) representa importante biomarcador estrutural de lesão axonal, especialmente em casos de TCE moderado a grave. Os neurofilamentos compõem o citoesqueleto neuronal e são liberados após dano axonal, particularmente na lesão axonal difusa (SHAHIM *et al.,* 2020a; SHAHIM *et al.,* 2020b).

Níveis elevados de NfL associam-se à maior gravidade do trauma, extensão do dano neuronal e pior prognóstico funcional. Além disso, a persistência de concentrações aumentadas pode refletir continuidade do processo neurodegenerativo após a fase aguda do trauma (SHAHIM *et al.,* 2020a; SHAHIM *et al.*, 2020b). Entretanto, fatores como envelhecimento e doenças neurodegenerativas prévias podem interferir na interpretação clínica desse biomarcador.

### 3.3.3 Citocinas inflamatórias e neuroinflamação

A resposta neuroinflamatória exerce papel central na fisiopatologia do TCE moderado a grave. Após o trauma, ocorre ativação de micróglia e astrócitos, com liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias, incluindo IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-10 e MCP-1/CCL2 (TSITSIPANIS *et al.,* 2023; MALIK *et al.,* 2023).

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

Estudos recentes demonstram associação entre níveis elevados dessas moléculas e maior gravidade radiológica, edema cerebral, hipertensão intracraniana e piores desfechos neurológicos. A IL-6 frequentemente correlaciona-se com maior intensidade inflamatória e pior evolução clínica, enquanto a IL-10 parece refletir mecanismos compensatórios anti-inflamatórios (TSITSIPANIS *et al.*, 2023; MALIK *et al.,* 2023).

Apesar disso, a utilidade clínica dessas citocinas permanece limitada devido à baixa especificidade, já que também se elevam em processos inflamatórios sistêmicos não neurológicos (TSITSIPANIS et al., 2023; MALIK et al., 2023).

### 3.3.4 Correlação prognóstica e limitações clínicas

A interpretação dos biomarcadores no TCE deve ocorrer de forma integrada aos achados clínicos e radiológicos. Escalas prognósticas, parâmetros de neuroimagem e monitorização neurológica continuam fundamentais na avaliação global dos pacientes (WILDE *et al.,* 2022; HOSSAIN *et al.,* 2024).

Nesse contexto, biomarcadores como S100B, GFAP, NfL e citocinas inflamatórias podem atuar como ferramentas complementares na estratificação de risco e acompanhamento da progressão da lesão cerebral (WILDE *et al.,* 2022; KORLEY *et al.,* 2022).

Entretanto, sua aplicação clínica rotineira ainda enfrenta limitações relacionadas à heterogeneidade metodológica dos estudos, diferenças nos tempos de coleta e ausência de padronização laboratorial. Além disso, muitos estudos incluem predominantemente pacientes com TCE leve, dificultando extrapolação direta para casos moderados e graves (HOSSAIN *et al.*, 2024; WILDE *et al.,* 2022).

## 3.4 NEUROINFLAMAÇÃO E DESFECHOS CLÍNICOS

O traumatismo cranioencefálico (TCE) moderado a grave permanece associado a elevadas taxas de mortalidade, mesmo após os avanços no atendimento pré-hospitalar, neurointensivismo e suporte crítico. Evidências recentes demonstram que, além da lesão primária causada pelo impacto mecânico, a lesão secundária exerce papel fundamental na evolução clínica desfavorável. Nesse contexto, a neuroinflamação destaca-se como um dos principais mecanismos responsáveis pela progressão do dano cerebral, contribuindo para edema, ruptura da barreira hematoencefálica, infiltração leucocitária, excitotoxicidade e morte neuronal (HAMMAD; WESTACOTT; ZABEN, 2018; SAVIOLA *et al.*, 2026).

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

Entre os componentes inflamatórios envolvidos, o sistema complemento possui importante participação na fisiopatologia do TCE. A ativação exacerbada dessa cascata inflamatória intensifica o dano neuronal secundário e está relacionada ao agravamento da lesão cerebral. Estudos demonstram que a ativação do complemento ocorre tanto por mecanismos locais do sistema nervoso central quanto pela entrada de componentes inflamatórios periféricos após a ruptura da barreira hematoencefálica, perpetuando a resposta neuroinflamatória e favorecendo piores desfechos clínicos, incluindo aumento da mortalidade (HAMMAD; WESTACOTT; ZABEN, 2018; SAVIOLA *et al* ., 2026).

Uma meta-análise recente demonstrou que indivíduos com TCE apresentam mortalidade significativamente maior em comparação à população geral. Observou-se ainda relação direta entre a gravidade do trauma e o risco de morte, sendo os maiores índices encontrados em pacientes com TCE grave. O estudo evidenciou que o risco de mortalidade é mais elevado nos primeiros dois anos após a lesão, embora permaneça aumentado mesmo após dez anos do trauma, indicando repercussões sistêmicas e neurológicas persistentes a longo prazo. Além disso, a expectativa de vida dos sobreviventes pode ser reduzida em aproximadamente 7,6 anos (HAMMAD; WESTACOTT; ZABEN, 2018; SAVIOLA *et al* ., 2026).

A persistência da neuroinflamação também parece contribuir para causas secundárias de mortalidade tardia. Entre as principais causas descritas estão doenças circulatórias, respiratórias, infecciosas e suicídio, sugerindo que o impacto inflamatório do TCE ultrapassa o dano cerebral agudo e influencia a saúde global do indivíduo ao longo dos anos. Dessa forma, a neuroinflamação crônica configura-se como um importante elo entre a lesão cerebral inicial e os desfechos fatais tardios observados em pacientes com TCE moderado a grave (HAMMAD; WESTACOTT; ZABEN, 2018; SAVIOLA *et al*., 2026).

### 3.4.1 Déficits neurológicos

Os déficits neurológicos após o traumatismo cranioencefálico moderado a grave decorrem principalmente da progressão da lesão secundária e da persistência da neuroinflamação. Alterações inflamatórias sustentadas contribuem para dano neuronal progressivo, disfunção sináptica e comprometimento funcional persistente (ALAM *et al.*, 2020; CALDERONE *et al.,* 2024).

A ativação prolongada de micróglia e astrócitos, associada ao recrutamento de células inflamatórias periféricas, favorece morte neuronal, atrofia cerebral e prejuízo da recuperação neurológica. Além disso, alterações inflamatórias persistentes podem comprometer mecanismos de neuroplasticidade, fundamentais para recuperação funcional após o trauma (ALAM *et al.*, 2020; CALDERONE *et al.,* 2024).

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

Estudos recentes demonstram associação entre biomarcadores inflamatórios, como SAA1 e TLR4, e pior recuperação neurológica após o TCE. Dessa forma, a neuroinflamação persistente relaciona-se diretamente ao desenvolvimento de déficits motores, sensitivos e cognitivos crônicos (ALAM *et al.,* 2020; CALDERONE *et al.,* 2024).

### 3.4.2 Declínio cognitivo

O declínio cognitivo representa uma das principais consequências tardias do TCE, especialmente em pacientes com lesões moderadas e graves. Alterações neuroinflamatórias persistentes estão associadas ao comprometimento de funções cognitivas como memória, atenção, velocidade de processamento e funções executivas (LIPSKY *et al.*, 2024; VAN DER VEEN *et al.*, 2024).

A persistência da ativação glial, associada ao estresse oxidativo e à degeneração neuronal progressiva, contribui para alterações estruturais e funcionais das redes neurais relacionadas à cognição. Estudos de neuroimagem demonstram alterações duradouras na conectividade cerebral e organização da substância branca após o trauma (LIPSKY *et al.*, 2024; VAN DER VEEN *et al.*, 2024).

Além do impacto neurológico, o comprometimento cognitivo interfere significativamente na independência funcional e qualidade de vida dos pacientes. Entre as estratégias farmacológicas estudadas, metilfenidato e donepezil apresentaram benefícios modestos em determinados domínios cognitivos, embora as evidências ainda permaneçam limitadas (LIPSKY *et al.*, 2024; VAN DER VEEN *et al.*, 2024).

### 3.4.3 Relação com doenças neurodegenerativas

O TCE associa-se ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e encefalopatia traumática crônica. Evidências recentes indicam que a neuroinflamação persistente constitui importante mecanismo envolvido nesse processo (MAHMOUD *et al.*, 2024; OYOVWI MEGA OBUKOHWO *et al.,* 2024).

A ativação inflamatória crônica favorece a degeneração neuronal progressiva, disfunção axonal e alterações da homeostase cerebral, contribuindo para comprometimento neurológico tardio. A ativação microglial persistente e a manutenção de mediadores pró-inflamatórios parecem exercer papel central na progressão dessas alterações neurodegenerativas (MAHMOUD *et al.*, 2024; OYOVWI MEGA OBUKOHWO *et al.,* 2024).

Além disso, estudos recentes destacam a participação do eixo cérebro-intestino na perpetuação da neuroinflamação pós-traumática. Alterações como disbiose intestinal e aumento da permeabilidade

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

da mucosa podem intensificar a resposta inflamatória sistêmica e cerebral, favorecendo progressão do dano neurodegenerativo (MAHMOUD *et al.*, 2024; OYOVWI MEGA OBUKOHWO *et al.*, 2024).

### 3.4.4 Escalas de desfecho: Glasgow Outcome Scale (GOS) e Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)

As escalas Glasgow Outcome Scale (GOS) e Glasgow Outcome Scale-Extended (GOSE) são amplamente utilizadas na avaliação funcional e prognóstica após traumatismo cranioencefálico (TCE), especialmente em casos moderados e graves. A GOSE representa uma versão expandida da GOS original, permitindo classificação mais detalhada da recuperação funcional em oito categorias, variando desde óbito até recuperação funcional superior. Sua ampla utilização decorre da capacidade de avaliar incapacidade global, independência funcional e reintegração social após o trauma cerebral (BEHZADI *et al.,* 2024; WILSON *et al.,* 2021).

A padronização da aplicação da GOSE é considerada fundamental para garantir confiabilidade interavaliadores, principalmente em estudos multicêntricos. O instrumento contempla aspectos relacionados à independência nas atividades diárias, capacidade ocupacional, relações sociais e alterações cognitivas e comportamentais decorrentes do TCE. Entretanto, alguns pacientes apresentam características intermediárias entre categorias adjacentes, tornando necessária a utilização de critérios padronizados para reduzir variabilidade na interpretação dos resultados (BEHZADI *et al.,* 2024; WILSON *et al.,* 2021).

Estudos recentes demonstram que a GOSE apresenta importante associação com outros instrumentos de avaliação funcional, como Disability Rating Scale (DRS) e Functional Independence Measure (FIM). O aumento progressivo dos escores da GOSE relaciona-se à melhora funcional global; contudo, observa-se considerável variabilidade clínica dentro de uma mesma categoria da escala. Além disso, pacientes com escores semelhantes podem apresentar diferenças relevantes quanto à participação social, sintomas depressivos, ansiedade e satisfação com a vida, evidenciando o caráter multidimensional da recuperação após o TCE (BEHZADI *et al.,* 2024; WILSON *et al.,* 2021).

A GOSE desempenha ainda papel relevante no acompanhamento longitudinal dos pacientes com TCE. Estudos demonstram que mudanças funcionais significativas podem ocorrer entre seis e doze meses após a lesão, sobretudo em pacientes mais jovens e com menor gravidade inicial. Entretanto, alguns indivíduos apresentam melhora funcional detectada por outras escalas sem alteração correspondente na GOSE, sugerindo limitação da ferramenta para identificar mudanças sutis, principalmente nas categorias inferiores de incapacidade (BEHZADI *et al.,* 2024; WILSON *et al.*, 2021).

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

Além da avaliação clínica tradicional, pesquisas recentes têm utilizado a GOSE como principal desfecho funcional em modelos prognósticos e estudos de aprendizado de máquina voltados à predição da recuperação neurológica após o TCE. Esses modelos incorporam variáveis clínicas, radiológicas e biomarcadores para estimar desfechos funcionais em longo prazo, reforçando a relevância da GOSE como instrumento padronizado na pesquisa em neurotrauma (BEHZADI *et al.,* 2024; WILSON *et al.,* 2021).

## 3.5 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS E PERSPECTIVAS FUTURAS NO TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO MODERADO A GRAVE

### 3.5.1 Corticosteroides e evidência clínica atual

A utilização de corticosteroides no TCE moderado a grave foi amplamente discutida devido à hipótese de que a modulação da resposta inflamatória poderia reduzir o edema cerebral e limitar a lesão secundária. Entretanto, evidências atuais demonstram que a neuroinflamação pós-traumática envolve mecanismos complexos, incluindo ativação imune periférica, disfunção da barreira hematoencefálica e liberação de múltiplos mediadores inflamatórios, restringindo a eficácia de estratégias imunossupressoras inespecíficas (ZHENG *et al.*, 2022; ALAM *et al.,* 2020).

Além disso, estudos clínicos demonstraram ausência de benefício consistente e possível aumento da mortalidade associado ao uso indiscriminado de corticosteroides em pacientes com TCE grave. Dessa forma, observa-se uma mudança de paradigma terapêutico, com maior enfoque em estratégias de imunomodulação seletiva e alvos específicos da cascata neuroinflamatória (ZHENG *et al.,* 2022; ALAM *et al.,* 2020).

### 3.5.2 Antiinflamatórios seletivos e imunomodulação

As estratégias imunomoduladoras atuais concentram-se na regulação de citocinas inflamatórias, como IL-1β, IL-6 e TNF-α, envolvidas na amplificação da lesão secundária cerebral. Evidências recentes demonstram que essas moléculas podem exercer efeitos tanto deletérios quanto reparadores, dependendo da fase da resposta inflamatória e do microambiente celular (CIRYAM *et al*., 2023; BOURAS *et al.,* 2022; ZHENG *et al.*, 2022; MALIK *et al.,* 2023; THOME *et al.*, 2020).

Nesse contexto, terapias anti-inflamatórias seletivas têm sido investigadas como alternativas promissoras para limitar a progressão do dano neuronal sem comprometer completamente os mecanismos fisiológicos de reparo cerebral. A modulação direcionada dessas vias representa uma das principais perspectivas terapêuticas no manejo do TCE (CIRYAM *et al.,* 2023; BOURAS *et al.,* 2022; ZHENG *et al.,* 2022; MALIK *et al.*, 2023; THOME *et al.*, 2020).

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

### 3.5.3 Terapias experimentais e neuroproteção multimodal

As terapias experimentais no TCE têm evoluído com foco na neuroproteção multimodal, considerando a interação entre excitotoxicidade, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e neuroinflamação. A heterogeneidade desses mecanismos sugere que intervenções isoladas possuem eficácia limitada na contenção da lesão secundária (DOĞANYIĞIT *et al.*, 2022; ZHENG *et al.,* 2022).

Dessa forma, estratégias terapêuticas combinadas surgem como alternativas promissoras para reduzir a progressão do dano cerebral. Apesar dos resultados experimentais favoráveis, ainda são necessários estudos clínicos robustos para validação de segurança e eficácia dessas abordagens (DOĞANYIĞIT *et al*., 2022; ZHENG *et al.*, 2022).

### 3.5.4 Terapias com células-tronco e medicina regenerativa

A terapia com células-tronco mesenquimais e seus derivados, incluindo exossomos e vesículas extracelulares, tem sido investigada como abordagem promissora no tratamento do TCE moderado a grave. Esses componentes atuam na modulação da resposta inflamatória, redução da ativação microglial e estímulo aos mecanismos de reparo tecidual.(MUHAMMAD *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2022; LIU *et al.,* 2023).

Estudos recentes indicam que as vesículas extracelulares desempenham papel relevante na comunicação intercelular e na regulação da neuroinflamação pós-trauma. Contudo, limitações relacionadas à padronização dos protocolos, dose ideal e vias de administração ainda restringem sua aplicação clínica ampla (MUHAMMAD *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2022; LIU *et al.,* 2023).

### 3.5.5 Medicina de precisão e alvos terapêuticos emergentes

A medicina de precisão tem emergido como estratégia inovadora no manejo do TCE ao propor terapias individualizadas baseadas em biomarcadores inflamatórios, perfis moleculares e características clínicas específicas. Evidências recentes demonstram que a resposta neuroinflamatória apresenta grande heterogeneidade entre os pacientes, reforçando a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas.(CIRYAM *et al*., 2023; BOURAS *et al*., 2022; ZHENG *et al.*, 2022).

Nesse cenário, citocinas inflamatórias e biomarcadores gliais vêm sendo investigados tanto como marcadores prognósticos quanto como potenciais alvos terapêuticos. A integração entre mecanismos imunológicos e neuroinflamatórios pode contribuir para o desenvolvimento de intervenções mais direcionadas e eficazes no tratamento do TCE (CIRYAM *et al*., 2023; BOURAS *et al*., 2022; ZHENG *et al.*, 2022).

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

## 4 CONCLUSÃO

A síntese das evidências apresentadas reitera que a neuroinflamação no TCE grave não deve ser compreendida como um evento isolado, mas como mecanismo central da progressão da lesão secundária. A interconectividade entre a ativação do sistema complemento, o estresse oxidativo e a ruptura endotelial mediada por NETs demonstra que a gravidade clínica é um reflexo direto da intensidade e da cronicidade da resposta imune inata. O desfecho do paciente, portanto, é moldado por essa cascata secundária, onde a falência energética e a inflamação sistêmica convergem para determinar a viabilidade neuronal.

No campo do monitoramento, biomarcadores como GFAP e NfL consolidam-se como sentinelas biológicas capazes de fornecer uma leitura em tempo real da magnitude do insulto axonal e glial, superando as limitações temporais da neuroimagem convencional. Contudo, a efetivação desses marcadores na rotina do neurointensivismo depende da superação de barreiras metodológicas e da compreensão de suas flutuações em contextos de politrauma. É imperativo reconhecer que a mortalidade e os déficits cognitivos a longo prazo são, em última análise, manifestações de um estado inflamatório persistente que redefine a saúde global do sobrevivente.

Em conclusão, o manejo do TCE no século XXI exige o abandono definitivo de estratégias reducionistas. O futuro terapêutico reside na neuroproteção multimodal e na imunomodulação seletiva, capazes de atenuar os processos de piroptose e disfunção mitocondrial sem comprometer as vias de reparo endógeno. A medicina de precisão emerge não apenas como uma possibilidade, mas como o caminho necessário para estratificar fenótipos inflamatórios e aplicar intervenções personalizadas, visando, em última instância, a mitigação da carga social e individual imposta pelo traumatismo cranioencefálico.

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

## REFERÊNCIAS

ALAM, A. *et al.* Cellular infiltration in traumatic brain injury. **Journal of Neuroinflammation**, 2020. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1186/s12974-020-02005-x.

BEHZADI, F. et al. A systematic review and meta-analysis of major blood protein biomarkers that predict unfavorable outcomes in severe traumatic brain injury. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 242, p. 108312, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2024.108312.

BOURAS, M. *et al.* Immune modulation after traumatic brain injury. **Frontiers in Medicine**, 2022. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.995044/full.

BURDA, J. E.; SOFRONIEW, M. V. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. ***Neuron*****,** v. 81, n. 2, p. 229–248, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462092/

CALDERONE, A. *et al.* The Role of Neuroinflammation in Shaping Neuroplasticity and Recovery Outcomes Following Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 21, p. 11708–11708, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39519259/

CIRYAM, P. *et al.* Interleukin-6 in traumatic brain injury: a Janus-faced mediator in damage and repair. **Journal of Neurotrauma**, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37166354/.

DOBSON, G. P.; MORRIS, J. L.; LETSON, H. L. Traumatic brain injury: from symptoms to systems in the 21st century. **Brain Research**, [s. l.], v. 1845, 149271, 15 dez. 2024. DOI: 10.1016/j.brainres.2024.149271. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899324005250?via%3Dihub.

DOĞANYİĞİT, Z. *et al.* Neuroinflammatory mediators in traumatic brain injury. **ACS Chemical Neuroscience**, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732021/.

HAMMAD, A.; WESTACOTT, L.; ZABEN, M. The role of the complement system in traumatic brain injury: a review. **Journal of Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12974-018-1066-z.

HOSSAIN, I. *et al.* Blood biomarkers for traumatic brain injury: a narrative review of current evidence. **Brain and Spine**, v. 4, 2024. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10951700/.

KORLEY, F. K. *et al.* Prognostic value of day-of-injury plasma GFAP and UCH-L1 concentrations for predicting functional recovery after traumatic brain injury in patients from the US TRACK-TBI cohort: an observational cohort study. **The Lancet Neurology,** v. 21, n. 9, p. 803-813, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35963263/.

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

LIPSKY, R. H. *et al*. Traumatic brain injury: molecular biomarkers, genetics, secondary consequences, and medical management. **Frontiers in Neuroscience**, v. 18, 2024. DOI: 10.3389/fnins.2024.1446076. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11500614/.

LIU, X. *et al.* Extracellular vesicles in traumatic brain injury. **Frontiers in Immunology**, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36741357/.

LIU, X. *et al.* Neuroinflammation of traumatic brain injury: roles of extracellular vesicles. **Frontiers in Immunology**, 2023. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1088827/full.

MALIK, S. *et al.* Inflammatory cytokines associated with mild traumatic brain injury and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 14, 2023. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1123407/full.

MORGANTI-KOSSMANN, M. C. *et al*. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. **Current Opinion in Critical Care**, v. 25, n. 2, p. 105–112, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12386508/

MAHMOUD *et al.* Dysregulated brain-gut axis in the setting of traumatic brain injury: review of mechanisms and anti-inflammatory pharmacotherapies. **Journal of neuroinflammation**, v. 21, n. 1, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12974-024-03118-3.

MUHAMMAD, S. A. *et al.* Stem cell secretome in traumatic brain injury. **Molecular Neurobiology**, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35230664/.

OYOVWI MEGA OBUKOHWO *et al*. Microglia-mediated neuroinflammation in traumatic brain injury: a review. **Molecular Biology Reports**, v. 51, n. 1, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11033-024-09995-4.

RYU, J. K.; MCCABE, J. T.; CORPS, K. N. Microglial activation following traumatic brain injury: a double-edged sword. **Journal of Neuroinflammation**, 2021. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5487478/

SAVIOLA, D. *et al.* Severe traumatic brain injury and long-term survival: a meta-analysis on life expectancy and mortality trends. **Neurological Sciences**, v. 47, n. 5, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10072-025-08706-6.

SIMON, D. W. *et al.* The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. ***Nature Reviews Neurology***, v. 18, p. 572–592, 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28186177/.

THOME, J. G. *et al.* Contributions of interleukin-1 receptor signaling in traumatic brain injury. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 13, p. 287, 2020. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2019.00287/full.

SHAHIM, P. *et al.* Neurofilament light as a biomarker in traumatic brain injury. **Neurology**, v. 95, n. 6, p. e610-e622, 2020a. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641538/.

Revista ARACÊ
ISSN: 2358-2472

SHAHIM, P. *et al.* Time course and diagnostic utility of NfL, Tau, GFAP, and UCH-L1 in subacute and chronic TBI. **Neurology**, v. 95, n. 6, p. e623-e636, 2020b. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641529/.

THELIN, E. P. *et al.* Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: a systematic review. **Frontiers in Neurology**, v. 8, 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28717351/.

TSITSIPANIS, D. et al. Inflammation biomarkers IL-6 and IL-10 may improve outcome prediction in traumatic brain injury. **Journal of Neuroinflammation,** 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10318605/.

WILSON, L. *et al*. A Manual for the Glasgow Outcome Scale-Extended Interview. **Journal of Neurotrauma**, v. 38, n. 17, p. 2435–2446, 2021. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8390784/.

VAN DER VEEN *et al.* Pharmacotherapy to Improve Cognitive Functioning After Acquired Brain Injury: A Meta-Analysis and Meta-Regression. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 115, n. 5, p. 971–987, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cpt.3186.

VAN ERP, I. A. M. *et al*. Tackling Neuroinflammation After Traumatic Brain Injury: Complement Inhibition as a Therapy for Secondary Injury. **Neurotherapeutics**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 284-303, jan. 2023. DOI: 10.1007/s13311-022-01306-8. Disponível em: https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479(23)00122-8/fulltext.

WANG, J. *et al*. Neutrophil extracellular traps induce endothelial damage and exacerbate vasospasm in traumatic brain injury. **Theranostics**, [s. l.], v. 15, n. 17, p. 9221-9239, 16 ago. 2025. DOI: 10.7150/thno.115746. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12439479/.

WILDE, E. A. *et al.* A framework to advance biomarker development in the diagnosis, outcome prediction, and treatment of traumatic brain injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 39, n. 7-8, p. 436-457, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35057637/.

ZHANG, X. *et al*. Targeting pyroptosis with nanoparticles to alleviate neuroinflammatory for preventing secondary damage following traumatic brain injury. **Science Advances**, [s. l.], v. 10, n. 2, eadj4260, 12 jan. 2024. DOI: 10.1126/sciadv.adj4260. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10780956/.

ZHENG, R.; LEE, K.; QI, Z.; WANG, Z.; XU, Z.; WU, X.; MAO, Y. Neuroinflammation following traumatic brain injury: take it seriously or not. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.855701/full.