

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

FABÍOLLA ROCHA SANTOS PASSOS

**BIOMARCADORES DE NEUROINFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM COVID-19 E
DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

ARACAJU

2023

FABÍOLLA ROCHA SANTOS PASSOS

**BIOMARCADORES DE NEUROINFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM COVID-19 E
DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Jullyana de Souza Siqueira Quintans.

Coorientadora: Luana Heimfarth.

ARACAJU

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

P289b	Passos, Fabíolla Rocha Santos Biomarcadores de neuroinflamação em pacientes com COVID-19 e doenças neurológicas / Fabíolla Rocha Santos Passos ; orientadora Jullyana de Souza Siqueira Quintans ; coorientadora Luana Heimfarth. – Aracaju, 2023. 91 f. : il. Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2023. 1. Ciências da saúde. 2. COVID-19. 3. Doenças neurológicas. 4. Proteína glial fibrilar ácida. 5. HMGB1. 6. Proteína RAGE. 7. Cicloxigenase 2. I. Quintans, Jullyana de Souza Siqueira, orient. II. Heimfarth, Luana, coorient. III. Título. CDU 616-022.6:616.8
-------	---

FABÍOLLA ROCHA SANTOS PASSOS

**BIOMARCADORES DE NEUROINFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM COVID-19 E
DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 06 / 02 / 2023

Presidente: Dra. Jullyana de Souza Siqueira Quintans (UFS)

1º examinador: Dr. Raimundo Gonçalves de Oliveira Júnior (Université Paris Cité)

2º examinador: Dr. Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida (UNIVASF)

3º examinador: Dr. Juciano Gasparotto (UNIFAL)

4º examinador: Priscila Lima dos Santos (UFS)

Dedico esta tese ao meu filho, Samuel, o
menino mais doce e amoroso que eu
poderia imaginar. Você merece o melhor
do mundo e toda a minha dedicação.
Você é a prova do amor infinito de Deus
por nós.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida e por todas as bênçãos que recebi. Não foi um período fácil, mas a Sua presença me manteve de pé.

Agradeço também à minha orientadora, Jullyana, não somente pela brilhante forma como conduz a orientação dos seus alunos, mas também pela compreensão e confiança. Jullyana, mesmo com todas as suas tarefas profissionais e familiares, sempre se preocupou comigo, com meu filho, e me ajudou a passar pelas fases de recém mãe e recém professora. Sempre me motivou a seguir e foi uma mentora para a vida.

Agradeço ao Laboratório de Neurociências e Ensaios Farmacológicos (LANEF), ao professor Lucindo, professora Luana, professora Rosana e alunos, como Tiffany, Natália, Katielen, Fabrício, Erik, Débora, Ludmila, Larissa e Brenda, que me ajudaram com os experimentos e tornaram tudo mais divertido. Agradeço também a professores e alunos, de outros laboratórios da UFS, que participaram deste trabalho mesmo na pandemia. Também agradeço aos laboratórios, desta e de outras universidades, que auxiliaram na execução de outros projetos. E não poderia deixar de agradecer aos pacientes, que em situação vulnerável, consentiram a participação nesta pesquisa.

Sou grata pelo trabalho dos servidores e funcionários da UFS e pela contribuição financeira da CAPES, CNPq e Fapitec/SE, que auxiliaram, direta ou indiretamente, na execução deste e de outros trabalhos realizados durante o meu doutorado. Agradeço aos animais, que não participaram desta pesquisa, mas sempre estiveram presentes na minha vivência como pesquisadora, e permitiram que eu aprendesse muitas técnicas e finalizasse projetos. Agradeço aos técnicos, professores de Habilidades e Atitudes em Saúde e aos meus alunos, do campus de Lagarto, que me acolheram e tornaram a minha experiência docente bastante enriquecedora.

Agradeço ao meu esposo Lucas, que acreditou em mim mais do que eu mesma, e foi meu companheiro durante estes anos. Ao meu filho Samuel, amor da minha vida, presente de Deus, que traz luz e força todos os dias. À minha família, principalmente meus pais Sara e Roberto e meu avós Zezita e Toinho (*in memoriam*), que dedicaram suas vidas a mim. E ao meu irmão Arthur, que preencheu meus dias com felicidade. Com certeza todos vocês fazem parte de tudo que eu sou hoje.

Este é um sonho que se realiza, e por isso sempre serei grata!

RESUMO

A pandemia do novo coronavírus causou grande impacto econômico e psicossocial. Além dos sintomas respiratórios característicos da COVID-19, estudos relataram a apresentação de sintomas neurológicos. Neste sentido, alguns biomarcadores são utilizados em pesquisas no intuito de investigar seu papel como prováveis métodos de diagnóstico precoce ou prognóstico. Entre estes, alguns marcadores que já demonstraram papel na fisiopatologia da COVID-19, ou outras doenças neurológicas, foram o GFAP, HMGB1, RAGE e COX-2. Todos estes têm papel não somente na inflamação, mas também no estresse oxidativo. Por isso, o objetivo desta tese foi realizar um levantamento da literatura incluindo estudos que avaliaram níveis séricos de GFAP em doenças neurológicas (estudo 1); e avaliar os níveis plasmáticos de GFAP, HMGB1, RAGE e COX-2 em pacientes com COVID-19 (estudo 2). No estudo 1, foi realizada a busca nas bases de dados Pubmed, Scopus e Web of Science utilizando os descritores “GFAP” OR “*glial fibrillary acid protein*” AND “*neurological*” OR “*neurodegenerative*” AND “*plasma*” OR “*serum*”. Como resultado, foram incluídos 48 estudos com avaliação de 18 diferentes doenças neurológicas. Destes, dois não encontraram elevação nos níveis de GFAP, 10 identificaram a elevação dos seus níveis séricos e 26 artigos demonstraram, além da elevação dos níveis de GFAP, a sua relação com a gravidade da doença. As doenças nas quais a GFAP foi relacionada à intensidade foram a esclerose múltipla, demência frontotemporal, esquizofrenia, autismo, epilepsia, transtorno depressivo maior, asma e COVID-19. Demonstrando assim, a importância dos níveis séricos de GFAP em diversos distúrbios com componente neurológico, apesar do seu papel incerto na predição de gravidade de algumas doenças. Quanto ao segundo estudo, primeiramente, foram registrados os dados demográficos das pessoas que consentiram a participação na pesquisa. Todos os envolvidos passaram pelo teste da COVID-19, e amostras de sangue foram coletadas para dosagem dos biomarcadores através de *Western blot*. No total, foram incluídas 93 pessoas, das quais 34 foram do grupo controle saudável (CTR), 19 com COVID-19 com sintomas leves a moderados (IgM+), 17 com histórico de COVID-19 (IgG+) e 23 do grupo com COVID severa (UTI). Foi observado aumento significativo dos níveis de GFAP, GFAP-BDP, RAGE, HMGB1 e COX-2 nos pacientes do grupo UTI em relação ao grupo controle e, para alguns marcadores, foi observada diferença também em relação aos grupos com COVID leve a moderada e/ou grupo IgG+. Além disso, foi encontrada correlação entre os marcadores RAGE, HMGB1 e GFAP. Em concordância com o que foi observado no artigo de revisão, os níveis de GFAP, além dos níveis de HMGB1, RAGE e COX-2, foram relacionados à gravidade da COVID-19. O que indica o potencial de utilização desses marcadores para fins de diagnóstico, prognóstico de alterações nervosas ou como alvos de novas intervenções terapêuticas.

Descritores: COVID-19. Transtornos Neurológicos. Proteína Glial Fibrilar Ácida. HMGB1. RAGE. Ciclo-oxigenase 2.

ABSTRACT

The new coronavirus pandemic has had a major economic and psychosocial impact. In addition to the characteristic respiratory symptoms of COVID-19, studies have reported the presentation of neurological symptoms. In this sense, some biomarkers are used in research in order to investigate their role as probable methods of early diagnosis or prognosis. Among these, some markers that have already demonstrated a role in the pathophysiology of COVID-19 or other neurological diseases are GFAP, HMGB1, RAGE and COX-2. Both play a role not only in inflammation but also in oxidative stress. Therefore, the objective of this thesis was to carry out a survey of the literature, including studies that evaluated serum levels of GFAP in neurological diseases (study 1); and to assess plasma levels of GFAP, HMGB1, RAGE and COX-2 in patients with COVID-19 (study 2). For the systematic review, a search was performed in the Pubmed, Scopus and Web of Science databases using the descriptors "GFAP" OR "glial fibrillary acid protein" AND "neurological" OR "neurodegenerative" AND "plasma" OR "serum". As a result, 48 studies evaluating 18 different neurological diseases were included. Of these, two did not find an increase in GFAP levels, 10 identified an increase in their serum levels and 26 articles demonstrated, in addition to an increase in GFAP levels, its relationship with the severity of the disease. Diseases in which GFAP was related to intensity were multiple sclerosis, frontotemporal dementia, schizophrenia, autism, epilepsy, major depressive disorder, asthma, and COVID-19. Demonstrating the importance of serum GFAP levels in several neurological diseases, despite its uncertain role in predicting the severity of some diseases. As for the second study, first, the demographic data of the people who consented with participation in the research were recorded. All those involved were tested for COVID-19, and blood samples were collected to measure biomarkers through Western blot. In total, 93 people were included, of which 34 were from the healthy control group (CTR), 19 with COVID-19 with mild to moderate symptoms (IgM+), 17 with a history of COVID-19 (IgG+) and 23 from the severe COVID-19 (ICU). A significant increase in GFAP, GFAP-BDP, RAGE, HMGB1 and COX-2 levels was observed in patients in the ICU group compared to the control group and, for some markers, a difference was also observed in relation to the groups with mild to moderate COVID and /or IgG+ group. Furthermore, a correlation was found between the RAGE, HMGB1 and GFAP markers. In agreement with what was observed in the review, GFAP levels, in addition to HMGB1, RAGE and COX-2 levels, were related to the severity of COVID-19. Which indicates the potential use of these markers for diagnostic purposes, prognosis of nerve alterations or as targets for new therapeutic interventions.

Descriptors: COVID-19. Nervous System Diseases. Glial Fibrillary Acidic Protein. HMGB1. RAGE. Cyclooxygenase 2.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estrutura do coronavírus 2019	15
Figura 2. Progressão temporal de número de casos (por milhão de pessoas) confirmados de COVID-19 (média móvel de sete dias).	16
Figura 3. Tempestade de citocinas provocada pelo SARS-CoV-2.....	19
Figura 4. Tempestade de citocinas e estresse oxidativo observado em alguns casos de SARS-CoV-2	20
Figura 5. Neuroinflamação pelo SARS-CoV-2.....	23
Figura 6. Fluxograma da busca e seleção de estudos.	30
Figura 7. Níveis séricos de GFAP vs. gravidade das doenças.	36
Figura 8. Imunoconteúdo de GFAP (A) e GFAP-BDP (B) em pacientes com sintomas severos (UTI), sintomas leves a moderados (IgM+), pacientes assintomáticos com histórico de COVID (IgG+) e controles saudáveis (CTR)..	40
Figura 9. Imunoconteúdo e imagem representativa do blot de RAGE (A e C) e HMGB1 (B e D) das pessoas dos grupos UTI, IgM+, IgG+ e CTR..	41
Figura 10. Imunoconteúdo plasmático de COX-2 (A) nos grupos UTI, IgM+, IgG+ e CTR e imagem representativa do blot (B)..	42
Figura 11. Correlação entre o imunoconteúdo de RAGE e HMGB1 (A), RAGE e GFAP (B) e HMGB1 e GFAP (C), no grupo UTI.	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da população do estudo.....	39
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGEs- *advanced glycation end products*, produtos finais da glicação avançada;
BHE- barreira hematoencefálica;
COVID-19- *coronavirus disease 2019*, doença causada pelo coronavírus 2019;
COX- ciclo-oxigenase;
CTR- grupo controle;
DAMPs- *damage-associated molecular patterns*, padrões moleculares associados a danos;
DNA- *deoxyribonucleic acid*, ácido desoxiribonucleico;
DP- desvio padrão;
ECA 2- enzima conversora de angiotensina 2;
ELISA- *enzyme linked immunosorbent assay*, ensaio imunoenzimático;
EROs- espécies reativas de oxigênio;
FTLD- *frontotemporal lobar degeneration*, degeneração frontotemporal;
GFAP- *glial fibrillary acidic protein*, proteína ácida fibrilar glial;
GFAP-BDP- *GFAP breakdown products*, produtos da degradação de GFAP;
HLA- *human leukocyte antigen*, antígeno leucocitário humano;
HMGB1- *high mobility group box-1*, proteína do grupo 1 de alta mobilidade;
IFN- interferon;
Ig- imunoglobulina;
IL- interleucina;
iNOS- *inducible nitric oxide synthase*, óxido nítrico sintase induzida;
KDa- kilodaltons;
LCR- líquido cefalorraquidiano;
MAPKs- *mitogen-activated protein kinases*, proteínas quinases ativadas por mitógenos;
MCP-1- *monocyte chemoattractant protein-1*, proteína quimioatraente de monócitos;
MHC- *major histocompatibility complex*, complexo principal de histocompatibilidade;
NfκB- *nuclear factor kappa B*, fator nuclear kappa B;
OMS- Organização Mundial da Saúde;
PCR- *polymerase chain reaction*, reação em cadeia da polimerase;
PG- prostaglandinas;
PRISMA- *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*, principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises;
PRR- *pattern recognition receptor*, receptor de reconhecimento de padrões;
RAGE- *receptor for advanced glycation end products*, receptor para produtos finais da glicação avançada;
RNA- ribonucleic acid;
S- proteína *spike*;
SARS-CoV-2- *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave;
SNC- sistema nervoso central;
TGF- *transforming growth factor*, fator de crescimento transformante;
TLR4- *toll-like receptor 4*, receptor do tipo Toll 4;
TNF-α- *tumor necrosis factor alpha*, fator de necrose tumoral α.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 COVID-19	15
2.2 Tempestade de citocinas e estresse oxidativo na COVID-19	18
2.3 COVID-19 e neuroinflamação	20
2.3.1 GFAP	23
2.3.2 Eixo HMGB1/RAGE	24
2.3.3 COX-2	26
3 OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo geral	28
3.2 Objetivos específicos	28
4 ESTUDO 1: Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: A valuable prognostic for neurological disease – A systematic review	29
4.1 Metodologia	29
4.1.1 Busca na literatura	29
4.1.2 Critérios de elegibilidade	29
4.1.3 Extração de dados	29
4.2 Resultados	30
4.2.1 Busca na literatura	30
4.2.2 Características dos estudos incluídos	31
4.3 Discussão	32
4.4 Conclusão	35
5 ESTUDO 2: Oxidative stress and inflammatory markers in patients with COVID-19: Potential role of RAGE, HMGB1, GFAP and COX-2 in disease severity	37
5.1 Metodologia	37
5.1.1 Desenho de estudo	37
5.1.2 Preparação das amostras	37
5.1.3 Determinação do imunoconteúdo dos biomarcadores	38
5.1.4 Análise estatística	38
5.2 Resultados	39
5.2.1 Dados demográficos	39
5.2.2 Imunoconteúdo plasmático de GFAP e GFAP-BDP	39
5.2.3 Imunoconteúdo plasmático de RAGE e HMGB1	40
5.2.4 Imunoconteúdo plasmático de COX-2	41
5.2.5 Correlação entre os marcadores	42

5.3 Discussão	43
5.4 Conclusão	44
6 CONCLUSÃO GERAL E CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
7 PERSPECTIVAS	46
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE A (ESTUDO 1).....	62
APÊNDICE B.....	64
APÊNDICE C.....	72
APÊNDICE D (ESTUDO 2).....	83
APÊNDICE E (TCLE)	85
APÊNDICE F (Produção)	87
ANEXO A (Comitê de Ética)	90

1 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo novo coronavírus gerou uma crise mundial, com enorme impacto econômico e principalmente psicossocial (KUNAL et al., 2022). Uma das áreas mais afetadas foi a da saúde, com superlotação em hospitais, leitos insuficientes, falta de profissionais de saúde e muitas mortes (ORNELL et al., 2021). Dessa forma, surgiu a necessidade de novas pesquisas no intuito de investigar a fisiopatologia da doença para auxiliar no desenvolvimento de métodos rápidos de detecção, prognóstico, tratamentos e vacinas.

O SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) invade a célula através da ligação ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) (WELCOME; MASTORAKIS, 2021), a qual é expressa no sistema respiratório e gastrointestinal, coração, rins e encéfalo (HAMMING et al., 2004; SUNGNAK et al., 2020). A infecção provoca uma desregulação imune gerando estresse inflamatório e oxidativo (ZHU et al., 2020). O próprio vírus, ao invadir a célula, altera o balanço redox, reduzindo as defesas antioxidantes e aumentando a liberação de espécies reativas (CECCHINI; CECCHINI, 2020). Estas, juntamente com a sinalização imune, aumentam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, as quais também aumentam a liberação de EROs (espécies reativas de oxigênio), gerando assim, um ciclo de inflamação (CECCHINI; CECCHINI, 2020).

Por isso, além dos sintomas respiratórios observados na COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), como tosse e falta de ar, outros sistemas são afetados pela doença, gerando sintomas como diarreia, febre, entre outros (GALLO MARIN et al., 2021; WELCOME; MASTORAKIS, 2021; ZHU et al., 2020). As alterações neurológicas, em pacientes com COVID-19, ocorrem em cerca de 36,4% dos pacientes (MAO et al., 2020). Entre os sintomas mais comuns estão a dor de cabeça, fadiga, tontura, alterações quimiossensoriais, alterações cognitivas e a mialgia (ASADI-POOYA; SIMANI, 2020; MAO et al., 2020). O vírus age direta ou indiretamente no sistema nervoso provocando alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) (AL SAIEGH et al., 2020), inflamação e ativação de células nervosas (ZHU et al., 2020), as quais liberam biomarcadores que podem ser úteis na predição de gravidade da doença.

Dentre estes, a GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) é uma proteína presente no citoesqueleto de astrócitos, que pode ser utilizada como marcador de lesão neural (TRIOLO et al., 2012). Seus níveis plasmáticos elevados são observados em inúmeras doenças neurodegenerativas e em casos de COVID-19 (HEIMFARTH et al., 2022). Além disso, outra proteína, a HMGB1 (*high mobility group box-1*), é encontrada no núcleo e transloca-se para o citoplasma e para o espaço extracelular, estimulada por sinais de morte celular por lesão (PAUDEL et al., 2018; SCAFFIDI; MISTELI; BIANCHI, 2002). Sua ação é diretamente inflamatória, através da atração de mediadores, ou através da ligação a receptores como o RAGE (*receptor for advanced glycation end products*) (HARRIS; ANDERSSON; PISETSKY, 2012; MAGNA; PISETSKY, 2014).

O RAGE ativa vias inflamatórias, aumentando a produção de citocinas, COX-2 (ciclo-oxigenase 2), entre outros mediadores (PAUDEL et al., 2020). Particularmente, a COX-2 é uma enzima que tem sua produção constitutiva e estimulada no sistema nervoso (HOOZEMANS et al., 2001; WANG et al., 2005), e produz prostaglandinas que são capazes de estimular a produção de glutamato e citocinas no sistema nervoso central (SNC), contribuindo para a manutenção da neuroinflamação e estresse oxidativo (SALES; GRANT; JABBOUR, 2008).

Diante disso, os marcadores citados acima têm grande papel do desenvolvimento da neuroinflamação. E, tendo em vista a importância deste processo na fisiopatologia da COVID-19, o objetivo deste estudo foi, primeiramente, conduzir levantamento da literatura envolvendo estudos que avaliaram GFAP (marcador específico) em doenças neurológicas. Além de conduzir estudo com avaliação dos marcadores GFAP, HMGB1, RAGE e COX-2 em pacientes com COVID-19.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 COVID-19

O coronavírus, SARS-CoV-2, é um agente patogênico estruturalmente formado por fita simples positiva de RNA (da sigla em inglês *ribonucleic acid*, ácido ribonucleico), o qual é causador da COVID-19 (CHEN; ZHOU; WANG, 2020; MCBRIDE; VAN ZYL; FIELDING, 2014; WELCOME; MASTORAKIS, 2021). É um beta-coronavírus que pertence à família *Coronaviridae*, e pode ser encontrado no organismo de humanos ou alguns animais. Possui um envelope proteico com estruturas parecidas com espinhos (*spikes*), semelhante a uma coroa (o que originou o seu nome, do latim *corona*) (KSIAZEK et al., 2003; ZAKI et al., 2012). Na Figura 1 pode-se observar a estrutura do coronavírus.

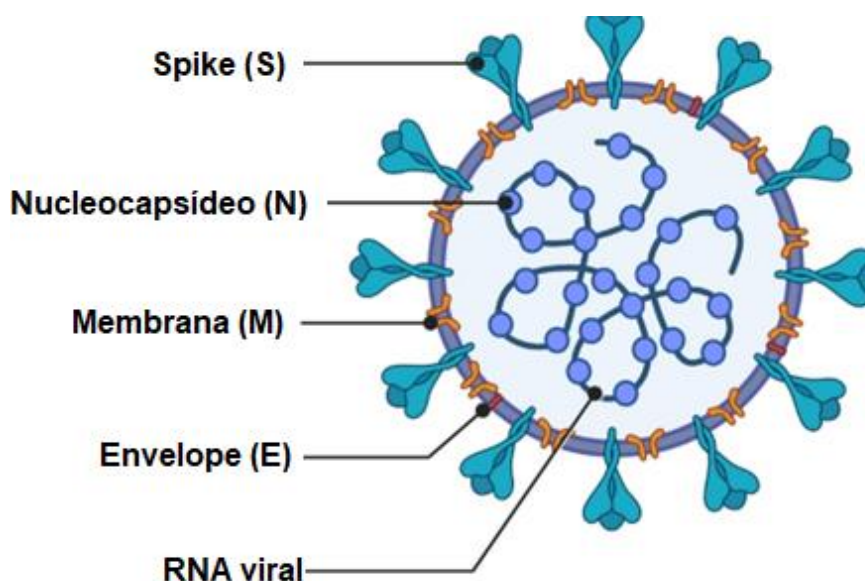


Figura 1. Estrutura do coronavírus 2019 (KING; KOSINSKI-COLLINS; SUNDBERG, 2020).

A COVID-19 foi primeiramente identificada em Wuhan (China), em dezembro de 2019, espalhando-se rapidamente para outros países. Então, em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) a classificou como uma pandemia (BOOPATHI; POMA; KOLANDAIVEL, 2020). Desde então, a COVID-19 já teve 662.735.182 casos confirmados e 6.706.305 mortes, de janeiro de 2020 até 17 de janeiro de 2023, com 36.597.935 casos e 695.236 mortes somente no Brasil (WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO, 2022a). Em Sergipe, 357.568 casos confirmados e

6.495 óbitos até dezembro de 2022 (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SERGIPE, 2023). Na Figura 2 pode-se observar a progressão temporal dos casos de COVID-19 em alguns países.

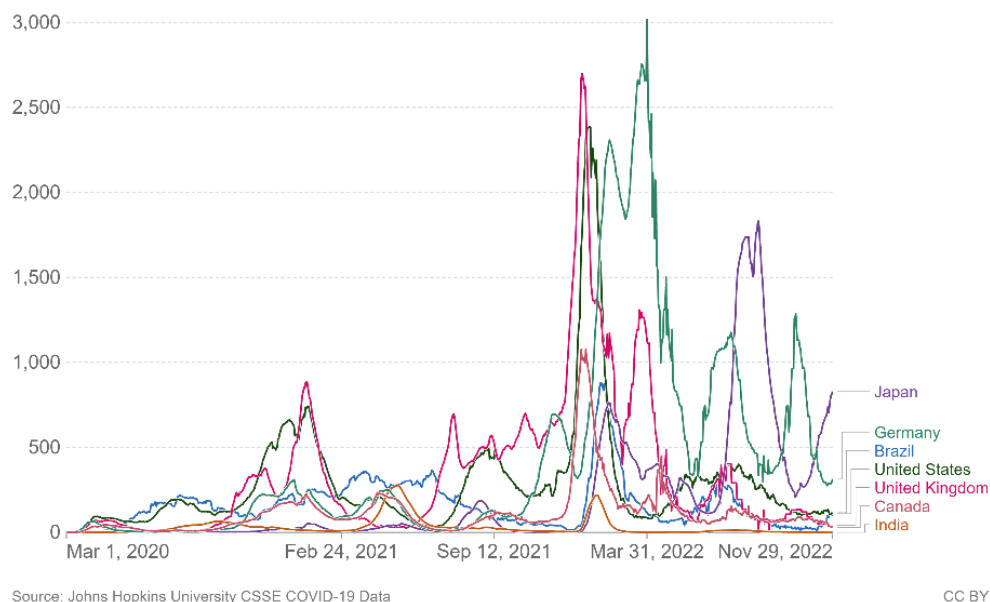


Figura 2. Progressão temporal de número de casos (por milhão de pessoas) confirmados de COVID-19 (média móvel de sete dias) (RITCHIE et al., 2022).

Com o decorrer do tempo, inúmeros métodos de diagnóstico da COVID-19 foram desenvolvidos. Estes testes baseiam-se principalmente na detecção do próprio RNA viral, de proteínas virais (identificação por antígenos) e dos anticorpos anti-COVID-19 (testes sorológicos) (FERNANDES et al., 2022). O método de diagnóstico a ser utilizado depende do tipo de amostra e tempo de infecção (FALZONE et al., 2021). O teste de detecção de RNA viral de amostra da nasofaringe, através de PCR (*polymerase chain reaction*), é o mais confiável e sensível (TSANG et al., 2021). A sua utilização é mais adequada em até quatro dias após o início dos sintomas, já que a carga viral reduz em 54% no décimo dia pós sintomas (FERNANDES et al., 2022). A detecção de antígenos também deve ser realizada no início da infecção, preferencialmente entre o terceiro e sétimo dia pós sintomas. Os testes são realizados com amostras da nasofaringe, saliva e nariz, e podem ser utilizadas as técnicas de imunofluorescência, quimioluminescência, cromatografia ou ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) (DI DOMENICO; DE ROSA; BOCCELLINO, 2021).

Ao contrário dos testes citados acima, a detecção de anticorpos só pode ser realizada em estágios mais tardios da infecção (FALZONE et al., 2021), já que a

sensibilidade dos testes de detecção de anticorpos anti IgM (imunoglobulina M) ou IgG (imunoglobulina G) é de apenas 41,1% na primeira semana, aumentando para 74,9 e 88% na segunda e terceira semana após início dos sintomas, respectivamente (FOX et al., 2022). São utilizadas as mesmas técnicas para a detecção de antígenos, com amostras de sangue, soro ou plasma (DI DOMENICO; DE ROSA; BOCCELLINO, 2021). Apesar dos inúmeros métodos de detecção, o diagnóstico da COVID-19 apresenta alguns problemas e necessita de atualização constante, devido às novas variantes do vírus (FERNANDES et al., 2022). Estima-se que a cada 11 dias, aproximadamente, o SARS-CoV-2 sofre alguma mutação (MARTIN; VANINSBERGHE; KOELLE, 2021). Estas alterações, que são naturais ao processo de replicação viral, podem resultar em novas variantes sem muitas alterações no quadro clínico da doença, porém, algumas variantes apresentam alto risco, chamadas pela OMS de variantes de interesse e variantes de preocupação.

Neste sentido, as variantes de interesse são aquelas cujas mutações têm a probabilidade de causar alterações significativas no quadro clínico e se espalhar rapidamente, causando impactos epidemiológicos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO, 2022b). Diante de mutações em sítios responsáveis pela ligação a receptores nas células do hospedeiro, algumas variantes podem ser classificadas como de “preocupação” ao demonstrarem uma redução da sua inativação por anticorpos, redução da eficácia da farmacoterapia ou vacinas e alterações na gravidade e transmissão da doença (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, CDC, 2022). Atualmente, o CDC monitora as variantes alpha, beta, gamma, delta, épsilon, eta, Iota, kappa, N/D, zeta e mu, porém, não considera nenhuma variante como de interesse, e apenas a variante omicron é classificada como variante de preocupação (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, CDC, 2022).

Os sintomas mais comuns em pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2 são febre, cansaço e tosse seca, além de dor de cabeça, fraqueza, dores abdominais e vômito (WELCOME; MASTORAKIS, 2021; ZHU et al., 2020). Também está presente, em alguns pacientes, a anosmia (perda do olfato), disgeusia (perda do paladar) e diarreia (GALLO MARIN et al., 2021). De acordo com o quadro clínico, os pacientes podem ser classificados com a forma assintomática da doença, forma leve (com os sintomas citados acima, sem alterações respiratórias), forma moderada (pacientes

sintomáticos com leve comprometimento respiratório, saturação de oxigênio $\geq 94\%$), forma severa (saturação de oxigênio $< 94\%$) e forma crítica (comprometimento respiratório grave, choque séptico ou disfunção de múltiplos órgãos), podendo levar à morte (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NIH, 2021). Dessa forma, sabe-se que os principais locais de comprometimento da COVID-19 são o trato respiratório e gastrointestinal, porém, evidências científicas também apontam para o envolvimento do sistema nervoso central, através de mecanismos de inflamação e estresse oxidativo (WELCOME; MASTORAKIS, 2021; YEO; KAUSHAL; YEO, 2020).

2.2 Tempestade de citocinas e estresse oxidativo na COVID-19

Ao entrar nas vias aéreas, alguns vírus invadem macrófagos alveolares, e através da ação dos lisossomos, são apresentados antígenos mediados pelo MHC (*major histocompatibility complex*) II (KNOLL; SCHULTZE; SCHULTE-SCHREPPING, 2021). As moléculas antigênicas virais serão reconhecidas por células T *naive*, promovendo sua diferenciação e proliferação. Dessa forma, são produzidas citocinas e quimiocinas que impedem a replicação viral (CHANNAPPANAVAR; ZHAO; PERLMAN, 2014; CHEN et al., 2020b).

Contudo, é observada uma desregulação imune na infecção pelo coronavírus. Em alguns pacientes, em estado grave, a resposta CD4⁺ e CD8⁺ é reduzida devido a uma disfunção na sua ativação (DIAO et al., 2020; QIN et al., 2020). Além disso, células T auxiliares apresentam os antígenos virais para as células B, as quais produzem os anticorpos ou imunoglobulinas (AHMED et al., 2020; HUANG et al., 2020). Porém, foi observada redução em células B, *natural killer* e células de memória na forma grave da COVID-19 (QIN et al., 2020). Sendo assim, as células de memória não são suficientes para impedir uma reinfecção (CHANNAPPANAVAR; ZHAO; PERLMAN, 2014).

Como consequência, as alterações que ocorrem no sistema imune, devido à COVID-19, elevam a ação de genes cuja resposta provoca o estresse inflamatório e oxidativo (HOROWITZ; FREEMAN; BRUZZESE, 2020; ZHAO et al., 2020a). A depender da gravidade da COVID-19, várias citocinas pró-inflamatórias são encontradas em níveis plasmáticos elevados (HUANG et al., 2020; QIN et al., 2020).

As principais citocinas liberadas são o TNF- α (*tumor necrosis fator alpha*), IL(interleucina)-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-33, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), interferon (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ , *transforming growth factor* (TGF)- β entre outras, além de quimiocinas (CONTI et al., 2020; LI et al., 2016; LI; BAI; HASHIKAWA, 2020; YEO; KAUSHAL; YEO, 2020).

A própria entrada dos vírus no organismo hospedeiro, em geral, é capaz de alterar as defesas antioxidantes celulares e liberar EROs (espécies reativas de oxigênio) de forma a manter a sua sobrevivência e reprodução (KIM et al., 2013; NARAYAN et al., 2013). As citocinas, quimiocinas, juntamente com as EROs, são responsáveis pela “tempestade de citocinas” (Figura 3) (HUANG et al., 2020; LI; BAI; HASHIKAWA, 2020). Esta resposta inflamatória sistêmica pode levar à pneumonia, síndrome de desconforto respiratório agudo, lesão cardíaca, renal, falência múltipla de órgãos, coma ou até mesmo morte (XU et al., 2020).

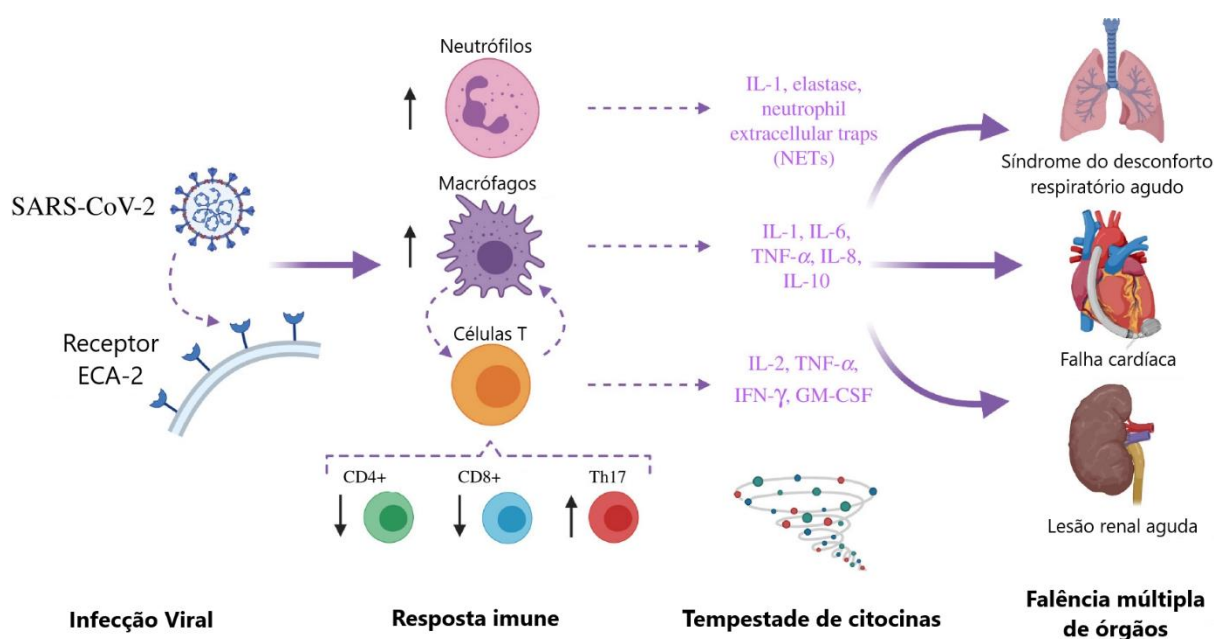


Figura 3. Tempestade de citocinas provocada pelo SARS-CoV-2 (MORGULCHIK et al., 2021).

A hipóxia, que é observada em pacientes com COVID, como também em outras doenças, libera peróxido de hidrogênio e outras espécies reativas (Figura 4) (ADEMOWO et al., 2017; MANTZARLIS; TSOLAKI; ZAKYNTHINOS, 2017). As espécies reativas danificam as hemácias, liberando heme e ferro livre, o qual ocasiona

a formação de depósitos insolúveis de fibrina, gerando uma microtrombose (EFFENBERGER-NEIDNICH; HARTMANN, 2018; PRETORIUS et al., 2013; VASCONCELLOS et al., 2016). O H_2O_2 , via NF κ B (fator de transcrição kappa B), estimula a expressão de genes que favorecem a liberação de citocinas pró-inflamatórias e iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) (CONNORS; LEVY, 2020; NANDURI et al., 2008). As citocinas ativam macrófagos e neutrófilos que liberam mais espécies reativas, as quais novamente estimularão a liberação de citocinas (NANDURI et al., 2008). O óxido nítrico liberado pela iNOS reduz a funcionalidade das mitocôndrias, piorando o quadro de hipóxia (ADEMOWO et al., 2017). Dessa forma, existe um ciclo desregulatório que promove uma síndrome inflamatória levando à falha de vários órgãos (CECCHINI; CECCHINI, 2020).

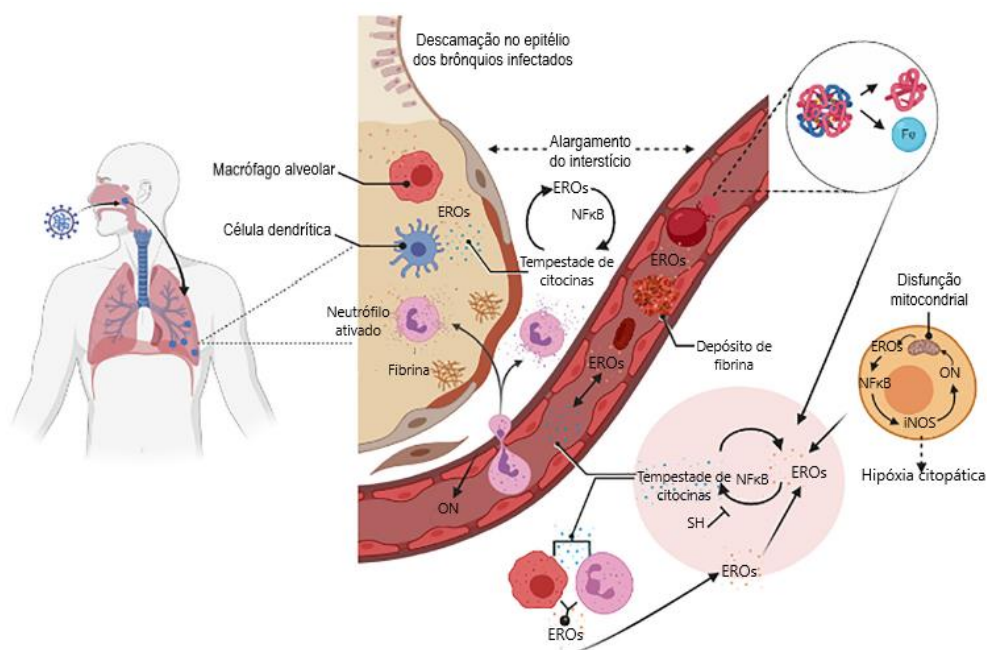


Figura 4. Tempestade de citocinas e estresse oxidativo observado em alguns casos de SARS-CoV-2 (CECCHINI; CECCHINI, 2020).

2.3 COVID-19 e neuroinflamação

Alguns sintomas neurológicos podem ser identificados em pacientes com COVID-19, como dor de cabeça, tontura, mialgia, comprometimento da consciência e anosmia (ASADI-POOYA; SIMANI, 2020; MAO et al., 2020). A infecção por SARS-CoV-2 foi relacionada a doenças neurológicas como acidente vascular encefálico (AL

SAIEGH et al., 2020; HELMS et al., 2020; MAO et al., 2020), síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller Fisher e epilepsia (GUTIÉRREZ-ORTIZ et al., 2020; ZHAO et al., 2020b). Estudo realizado por Gutiérrez-Ortiz et al. (2020) detectou RNA viral no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com COVID-19. Em contrapartida, outros estudos não identificaram a presença de RNA viral no LCR dos pacientes (AL SAIEGH et al., 2020; HELMS et al., 2020), gerando assim questionamentos sobre o possível mecanismo de ação viral no sistema nervoso.

Como dito anteriormente, o vírus entra na célula através do receptor da ECA2. Este receptor está relacionado à infectividade viral e sua desregulação está envolvida em processos de neuroinflamação (WELCOME; MASTORAKIS, 2021). O receptor está expresso em células endoteliais nasais e alveolares (CHEN et al., 2021; SUNGNAK et al., 2020), células epiteliais intestinais e corneias (SUNGNAK et al., 2020) e células endoteliais e musculares do pulmão, coração e rins (HAMMING et al., 2004; SUNGNAK et al., 2020), que são alguns dos locais mais afetados pela COVID-19. Além disso, o receptor da ECA2 também está distribuído no encéfalo, neurônios e oligodendrócitos, tendo expressão em inúmeros componentes na barreira hematoencefálica (BHE) (CHEN et al., 2021; DOOBAY et al., 2007).

Além da interação com o receptor da ECA2, a glicoproteína S tem papel crucial na invasão celular. Esta proteína apresenta duas subunidades, a subunidade S1 pode se ligar ao receptor, enquanto a S2 apresenta um peptídeo de fusão (JACKSON et al., 2022, p. 202; WELCOME; MASTORAKIS, 2021). Primeiramente, com a ligação ao receptor, a proteína furina promove a separação entre as duas subunidades, então o “site S2” é exposto. Através da ação da protease transmembrana serina 2 ou da enzima catepsina L no endossomo, a S2 libera o seu peptídeo de fusão, que permite a formação de um poro de fusão e a entrada do material genético do vírus no citoplasma celular (JACKSON et al., 2022).

Dessa forma, através do recrutamento de ribossomos da célula hospedeira, são traduzidas duas replicases, as quais são clivadas por proteínas não estruturais virais em outras 16 proteínas não estruturais que se unem formando complexos de replicação e transcrição (MALONE et al., 2022). Então, a replicação do RNA ocorre em vesículas de dupla membrana, o RNA formado é liberado e brota no compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi, onde adquire uma

membrana bilipídica contendo as proteínas virais. Assim, os novos vírus são liberados para outras células (DE WIT et al., 2016; MALONE et al., 2022).

A primeira interação do vírus com o sistema nervoso central ocorre com as células endoteliais, causando disfunção (XIA et al., 2020). A neuroinvasão pelo SARS-CoV-2 causa alterações na circulação encefálica. Em estudo realizado por Helms et al. (2020), foi possível observar, através de cintilografia de perfusão cerebral, uma hipoperfusão frontotemporal bilateral, indicando assim o comprometimento circulatório. Alterações na BHE estão relacionadas à neuroinflamação em algumas doenças no sistema nervoso central (WELCOME, 2020a, 2020b). Foi observada lesão isquêmica e hemorrágica no cérebro de pacientes com COVID-19, sugerindo um comprometimento da BHE (AL SAIEGH et al., 2020). Porém, a invasão à célula hospedeira não se limita apenas ao receptor da ECA2, também está relacionada a outros receptores, inclusive o CD147, expresso em linfócitos (WANG et al., 2020a) e receptor de bradicinina B2 (VAN DE VEERDONK et al., 2020), expresso em neurônios, células da glia e endoteliais (SHARMA et al., 2019; ZHU et al., 2014). Ambos receptores também estão relacionados à neuroinflamação e ruptura da BHE (LI et al., 2013; SHARMA et al., 2019)

Além da invasão viral em si, alterações imunes estão envolvidas na neuroinflamação pelo SARS-CoV-2. Mecanismos imunológicos são responsáveis pelo transporte de componentes virais, citocinas, metabólitos, entre outros; os quais são liberados em locais como o trato gastrointestinal e respiratório e passam para o encéfalo através da corrente sanguínea (ZHU et al., 2020). No SNC, as moléculas resultantes da invasão viral, interagem com neurônios e células da glia, fibras olfatórias e glossofaríngeas, o que interfere na sinalização e modulação neural (Figura 5) (BUTOWT; BILINSKA, 2020). Estudos com outras espécies de coronavírus demonstraram sua transmigração entre fibras nervosas periféricas (BUTOWT; BILINSKA, 2020; LI; BAI; HASHIKAWA, 2020). Por isso, a avaliação de biomarcadores plasmáticos é importante na avaliação do comprometimento neurológico de pacientes com COVID-19.

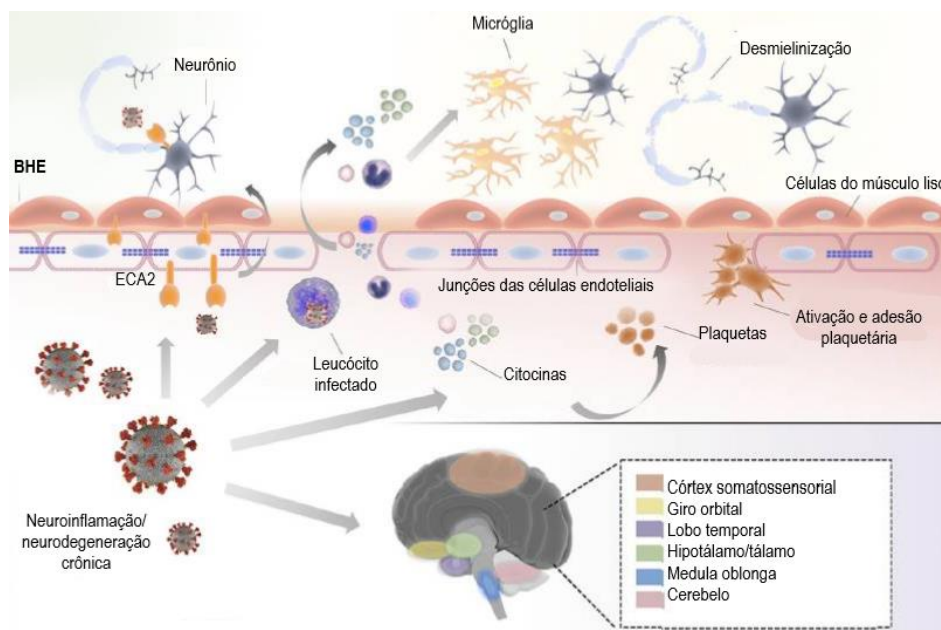


Figura 5. Neuroinflamação pelo SARS-CoV-2 (adaptado de STEFANOU et al., 2022).

2.3.1 GFAP

Os astrócitos são as células mais abundantes do sistema nervoso central, cujo papel envolve nutrição neuronal, regulação de sinapses e processamento metabólico (VERKHRATSKY; NEDERGAARD, 2018). Quando ativados, processo chamado de astrocitose, os astrócitos se alongam e aumentam em quantidade. Nessas condições, receptores nucleares hormonais, fatores de crescimento ou lipopolissacarídeos estimulam a super produção de GFAP (YANG; WANG, 2015), proteína quase exclusiva dos filamentos intermediários do citoesqueleto dos astrócitos. A GFAP é responsável pela integridade estrutural dos astrócitos e regulação neural (TRIOLO et al., 2012). Além da localização cerebral, a GFAP também é encontrada em células de Schwann desmielinizadas no sistema nervoso periférico e células gliais do sistema nervoso entérico (YANG; WANG, 2015).

Em indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de GFAP são baixos, por se tratar de uma proteína majoritariamente cerebral (FOERCH et al., 2012). Porém, diante da lesão neural, esta proteína é liberada para a corrente sanguínea (CHMIELEWSKA et al., 2018). A super expressão de GFAP, seus níveis plasmáticos e alterações na morfologia dos astrócitos, são indicadores de lesão no sistema nervoso central (LIDDELOW; BARRES, 2017). E estas alterações ocorrem em

inúmeras doenças como câncer, epilepsia, doenças neurodegenerativas, entre outras (ESCARTIN; GUILLEMAUD; CARRILLO-DE SAUVAGE, 2019; VON BARTHELD; BAHNEY; HERCULANO-HOUZEL, 2016). O estresse oxidativo também está envolvido na fisiopatologia de doenças neurológicas (PEREIRA; KSIAZEK; MENEZES, 2012), e em estudo com cultura de células, foi demonstrado aumento da expressão de GFAP diante do estresse oxidativo (DAVEREY; AGRAWAL, 2016).

Além da proteína GFAP, os produtos da sua degradação também são indicadores de lesão nervosa (YANG; WANG, 2015). GFAP α e δ são as isoformas mais abundantes da proteína no cérebro (MOETON et al., 2016). A proteólise da GFAP (50 kilodaltons - KDa) ocorre principalmente mediante a ação da calpaína em seus C- ou N- terminais, resultando em produtos (conhecidos como GFAP-BDP, da sigla em inglês "*GFAP breakdown products*") com um peso molecular entre 38 e 44 KDa (ZHANG et al., 2014; ZOLTEWICZ et al., 2013). Estes subprodutos não são capazes de se agrupar em filamentos, ou seja, são disfuncionais (YANG; WANG, 2015).

Adicionalmente aos fatores já expostos, a astrogliose reativa promove, além da liberação de GFAP, a liberação de vimentina e matriz extracelular. O que, a longo prazo, pode levar à formação de cicatriz glial, a qual dificulta a regeneração dos neurônios e recuperação da lesão (CHEN et al., 2020d). Por isso, substâncias supressoras da ativação glial ou da produção de GFAP são estudadas como alternativas terapêuticas no tratamento de doenças neurológicas (CHEN et al., 2020d; YANG; WANG, 2015). Ademais, outras vias estão envolvidas na neuroinflamação, estresse oxidativo e morte neuronal, como o eixo HMGB1/RAGE (FAN et al., 2020).

2.3.2 Eixo HMGB1/RAGE

Diante de uma lesão nervosa, ocorrem alterações teciduais que levam à inflamação e sensibilização (JI et al., 2018). Nesse sentido, a micróglia, residente no local da lesão, e os macrófagos recrutados desempenham um papel fundamental na resposta imune inata (GENSEL; ZHANG, 2015; ZHOU; HE; REN, 2014). Além disso, as células mortas neste tipo de lesão, causada por trauma, infecção ou produto tóxico, liberam substâncias capazes de ativar o sistema imune e resposta inflamatória

(GÜLKE; GELDERBLOM; MAGNUS, 2018). Essas moléculas são conhecidas como DAMPs (*damage-associated molecular patterns*), que tem como exemplo a HMGB1 (NISHIBORI, 2018).

A HMGB1 é uma proteína ligada ao DNA (*deoxyribonucleic acid*), presente em todas as células animais nucleadas (PAUDEL et al., 2018; SCAFFIDI; MISTELI; BIANCHI, 2002). Está envolvida em doenças inflamatórias como a sepse (YANG; WANG; ANDERSSON, 2020) e neurológicas como a epilepsia (DAI et al., 2021), esclerose múltipla (MALHOTRA et al., 2015) e acidente vascular encefálico (KIM et al., 2019). A proteína possui 25 KDa e três isoformas, a totalmente reduzida (quando no núcleo), dissulfeto (potente ação inflamatória por si só) e sulfonil (não possui ação inflamatória isoladamente) (ANDERSSON; YANG; HARRIS, 2018).

A ação da HMGB1 depende da sua localização, ligantes e estado redox (ANDERSSON; ANTOINE; TRACEY, 2014; TANG et al., 2016). Isto acontece porque a proteína atua na transcrição gênica no núcleo celular, e funciona como uma alarmina quando liberada (YANG; WANG; ANDERSSON, 2020). Então, diante da lesão tecidual e apoptose, a HMGB1 se transloca para o citoplasma, onde passa por alterações pós translacionais e a depender do estado redox dos seus resíduos de cisteína (isoformas), desempenha diferentes funções. Assim, sua ação pró-inflamatória pode ser direta, através da quimiotaxia de fatores inflamatórios, ou indireta, através da ligação a receptores como o RAGE (*receptor for advanced glycation end products*) e TLR4 (*toll-like receptor 4*) (HARRIS; ANDERSSON; PISETSKY, 2012; MAGNA; PISETSKY, 2014).

O RAGE pertence à superfamília das imunoglobulinas, e está expresso em inúmeras células vasculares endoteliais e células da resposta imune e inflamatória (MACLEAN et al., 2019; PAUDEL et al., 2020). É um receptor que se liga a variadas moléculas, sejam endógenas ou exógenas, por isso é classificado como um PRR (*pattern recognition receptor*) (TEISSIER; BOULANGER, 2019). Além de se ligar ao HMGB1, o RAGE pode se ligar à AGEs (*advanced glycation end products*), proteína s100, DNA, entre outros (PAUDEL et al., 2020), desempenhando funções importantes no desenvolvimento de doenças inflamatórias e/ou neurodegenerativas como diabetes (OLIVEIRA et al., 2013), artrite (HEO et al., 2011), aterosclerose (ZHANG et al., 2019), Alzheimer (PAUDEL et al., 2020) e Parkinson (CHUAH et al., 2013; WANG et al., 2020b).

A principal via da neuroinflamação induzida pelo eixo HMGB1/RAGE é a do NFκB (*nuclear factor kappa B*), acarretando na liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α (*tumor necrosis fator alpha*), IL (*interleukin*)-1β, IL-6, COX-2, estresse oxidativo e ativação de micróglia e astrócitos (PAUDEL et al., 2020). Além disso, RAGE também é capaz de ativar a via das MAPKs (*mitogen-activated protein kinases*), que também culmina na liberação de NFκB (TAGUCHI et al., 2000).

2.3.3 COX-2

As ciclooxygenases são enzimas responsáveis pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (PG) e tromboxanos (CHOI; AID; BOSETTI, 2009). Possuem duas isoformas principais, a COX-1, que é constitutiva em todos os tecidos, e a COX-2, cuja produção é estimulada em quadros inflamatórios e é constitutiva nos rins, cérebro, timo e trato gastrointestinal (KIRKBY et al., 2013). A COX-2, no cérebro, está presente principalmente nos neurônios do córtex, hipocampo e amígdala (HOOZEMANS et al., 2001; WANG et al., 2005), e tem papel na homeostase neural, com atuação na transmissão sináptica, neuroplasticidade e memória (LÓPEZ; BALLAZ, 2020). Sua reação enzimática, além da produção de prostanoídes, produz superóxidos. Dessa forma, os produtos da atividade da COX-2 atuam na inflamação e estresse oxidativo (IM et al., 2006; MANABE et al., 2004). Mais especificamente no SNC, seus produtos funcionam como neuromoduladores, aumentando a excitotoxicidade e neurodegeneração (LIN et al., 2014; YAGAMI; KOMA; YAMAMOTO, 2016).

A expressão de COX-2 é estimulada por mitógenos (fatores de crescimento), citocinas pró-inflamatórias, EROs e espécies reativas de nitrogênio. Sua ação fundamental é converter o ácido araquidônico em PGH₂, na membrana pós-sináptica, que posteriormente será convertida em PGE₂, entre outras PGs (JUNG et al., 2019). A PGE₂ é um mensageiro retrógrado que tem a capacidade de retornar à fenda sináptica estimulando a liberação de glutamato (SANG, 2005), principal neurotransmissor excitatório do SNC (ZHOU; DANBOLT, 2014).

Células da micróglia e as próprias prostaglandinas, PGE₂ e PGF₂α, suportam a expressão de COX-2, mantendo o efeito inflamatório (SALES; GRANT; JABBOUR,

2008), e a PGE_2 estimula a produção de IL-6 (INOUE et al., 2002). Além disso, a COX-2 é capaz de oxidar substâncias endocanabinoides, regulando a transmissão sináptica excitatória (COWLEY; FAHEY; O'MARA, 2008). Inibidores da COX-2 são estudados no tratamento de doenças como epilepsia (RAWAT et al., 2019), doenças neuropsiquiátricas (SETHI et al., 2019), Alzheimer (AISEN, 2002), COVID-19 (ONG et al., 2020), entre outras.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar biomarcadores de neuroinflamação em pacientes com COVID-19 e doenças neurológicas.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar levantamento de estudos que utilizaram o GFAP como biomarcador em transtornos neurológicos;
- Quantificar os níveis plasmáticos de GFAP e GFAP-BDP em pacientes com diferentes quadros clínicos de COVID-19;
- Determinar níveis plasmáticos de RAGE e HMGB1 nos pacientes com COVID-19;
- Mensurar os níveis plasmáticos de COX-2 nos diferentes quadros clínicos de COVID-19;
- Correlacionar os biomarcadores GFAP, RAGE, HMGB1 e COX-2 nos pacientes com a forma grave da doença.

4 ESTUDO 1: Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: A valuable prognostic for neurological disease – A systematic review

O estudo foi publicado na *International Immunopharmacology* (Apêndice A).

4.1 Metodologia

4.1.1 Busca na literatura

A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scopus e Web of Science, utilizando os descritores em inglês “GFAP” OR “glial fibrillary acidic protein” AND “neurological” OR “neurodegenerative” AND “plasma” OR “serum”. A busca foi restringida para estudos publicados no período de janeiro de 2012 a setembro de 2021. Dois autores (LH e JSSQ) fizeram a leitura e seleção dos artigos, de forma independente. E os conflitos de seleção foram resolvidos entre todos os autores. A revisão foi realizada de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER et al., 2014).

4.1.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos: estudos clínicos que quantificaram o GFAP em soro ou plasma de pacientes com doenças com componente neurológico ou neurodegenerativo; no artigo foi incluído tamanho de amostra, média e desvio padrão para os níveis de GFAP; artigos publicados em inglês. Foram excluídos: estudos que quantificaram GFAP no LCR, em tecidos ou cultura de células; estudos utilizando modelos animais; estudos abordando lesão cerebral traumática; artigos não originais; meta-análises; capítulos de livros; resumos de conferências; editoriais; patentes e relatos de caso.

4.1.3 Extração de dados

Os dados foram extraídos e organizados por três autores (LH, BM e FRSP). As informações foram agrupadas da seguinte forma: nome do primeiro autor, ano e país da publicação; doença avaliada; número de indivíduos, sua idade e gênero; grupos

experimentais; tempo entre o início da doença e a coleta sanguínea; níveis de GFAP; e desfecho observado.

4.2 Resultados

4.2.1 Busca na literatura

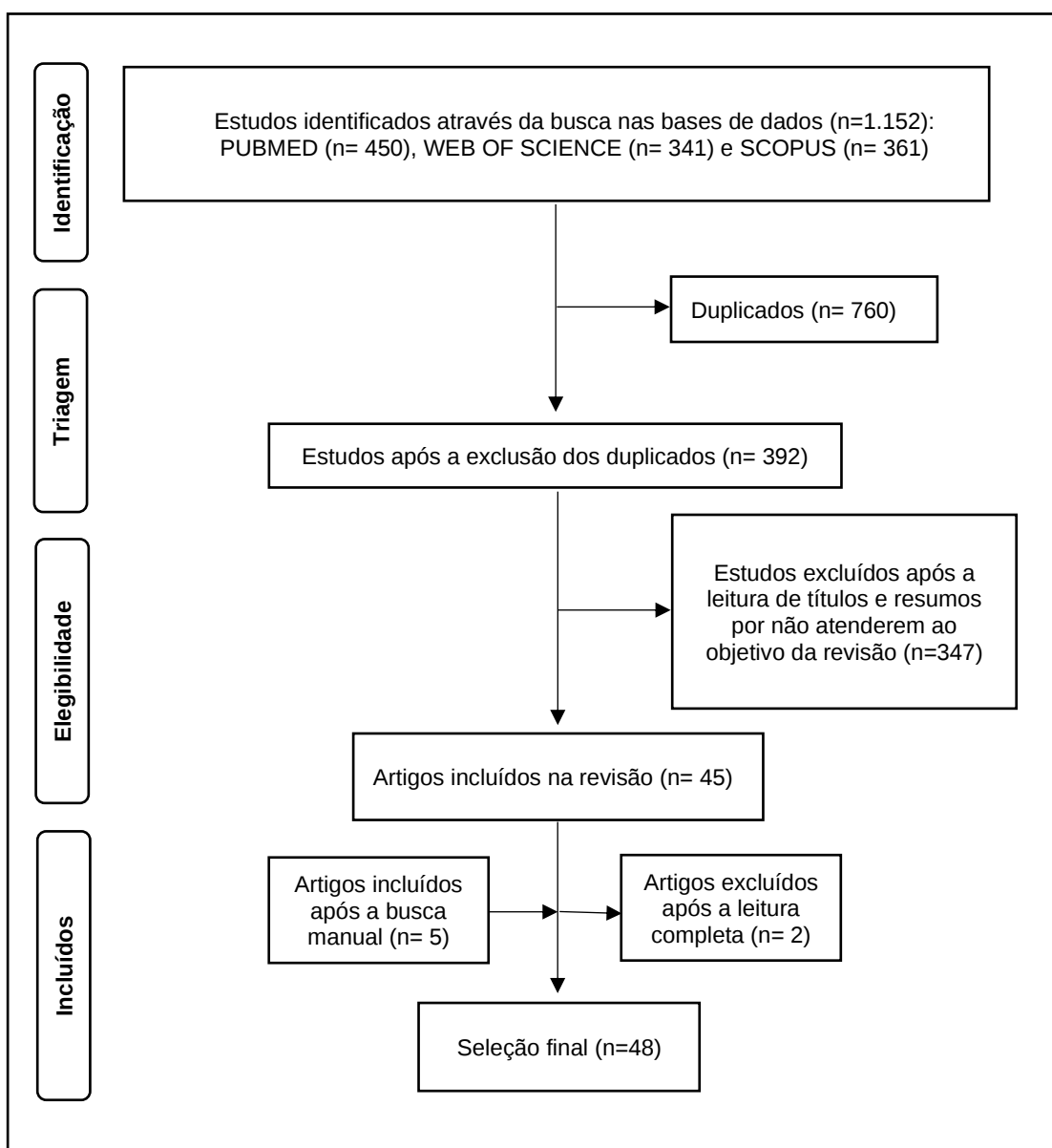


Figura 6. Fluxograma da busca e seleção de estudos.

Como pode-se observar no fluxograma, a busca inicial resultou em 1152 resultados (Pubmed: 450, Scopus: 341, Web of Science: 361). Destes, 760 foram títulos duplicados, os quais foram removidos, e 348 foram excluídos após a leitura e

análise baseada nos critérios de elegibilidade. Dos 45 artigos resultantes, dois foram excluídos por não atenderem aos critérios, e cinco foram incluídos após a busca manual, resultando assim na inclusão final de 48 artigos.

4.2.2 Características dos estudos incluídos

Nos estudos incluídos, foram investigados 18 diferentes transtornos neurológicos: Alzheimer (n=8); COVID-19 com sintomas neurológicos (n=8), esclerose múltipla (n=7), neuropatias ópticas (n=7), demência frontotemporal (n=4), Parkinson (n=2), epilepsia (n=2), glioblastoma (n=2), lesão na medula espinhal (n=2), doença de Wilson (n=1), cetoacidose diabética (n=1), esquizofrenia (n=1), meningite tuberculosa pediátrica (n=1), autismo (n=1), transtorno depressivo maior (n=1), neuromielite óptica (n=1), meningoencefalite inflamatória autoimune (n=1), asma (n=1) e ataxia de Friedreich (n=1). Na tabela do Apêndice B pode-se observar dados demográficos dos estudos. A maioria dos estudos utilizou população de adultos de 25 a 79 anos, com variados níveis de gravidade das doenças. Com exceção de 4 artigos que utilizaram população pediátrica, na epilepsia (idade média de 7,87 anos), na cetoacidose diabética (idade média de 11,3 anos), na meningite meningocócica (idade média de 3,3 anos) e no espectro autista (idade média de 3,75 anos).

Os estudos incluídos indicaram que os níveis séricos de GFAP foram elevados significativamente na esclerose múltipla (ABDELHAK et al., 2019), demência frontotemporal (BENUSSI et al., 2020), Alzheimer (CHATTERJEE et al., 2021), Parkinson (SU et al., 2012), COVID-19 (KANBERG et al., 2020), epilepsia (ELHADY et al., 2021), doença de Wilson (LIN et al., 2021), cetoacidose diabética (NETT et al., 2014), esquizofrenia (RODRIGUES-AMORIM et al., 2020), autismo (WANG et al., 2017), transtorno depressivo maior (STEINACKER et al., 2021), glioblastoma (TICHY et al., 2016), lesão medular (LEISTER et al., 2021), asma (ROSENKRANZ et al., 2021), neuromielite óptica (SCHINDLER et al., 2021) e ataxia de Friedreich (ZEITLBERGER et al., 2018). Nos casos de meningite meningocócica e meningoencefalite autoimune, não foi observada alteração nos níveis de GFAP. Quanto à correlação com a gravidade da doença, 26 artigos a relataram (Tabela do Apêndice C). 10 estudos apenas indicaram o GFAP como um potencial marcador para diagnóstico.

4.3 Discussão

A maioria dos estudos reunidos nesta revisão detectou uma elevação nos níveis séricos ou plasmáticos de GFAP nos transtornos neurológicos avaliados. Porém, para algumas doenças neurológicas, não foi estabelecida uma relação entre os níveis de GFAP e a gravidade da doença. Por isso, os estudos indicaram o GFAP como um marcador de diagnóstico das diferentes doenças neurológicas, mas seu valor como biomarcador prognóstico ainda é incerto.

Uma das doenças mais investigadas nos estudos desta revisão foi a doença de Alzheimer, caracterizada pelo acúmulo encefálico de placas da proteína beta-amiloide (HAMPEL et al., 2021). Foi detectada uma reatividade astrocitária e consequente elevação sérica dos níveis de GFAP (BELLAYER et al., 2021; SARASTE et al., 2021). Levando-se em conta que a proteína amiloide também é expressa em tecidos periféricos, o diagnóstico por meio da GFAP é uma alternativa (ROHER et al., 2009). Em estudo realizado por Oeckl et al. (2019), foram encontrados níveis séricos elevados de GFAP em relação aos pacientes controle e aos portadores de demência frontotemporal, além de relacionar seus níveis com o estado de comprometimento cognitivo. Outro estudo relacionou os níveis de GFAP ao início precoce dos sinais de Alzheimer, indicando a sua relação também com o envolvimento cognitivo e funcional (ELAHI et al., 2020). Estudo realizado por Pereira et al. (2021) também relacionou os níveis de GFAP ao declínio cognitivo, além da ligação com o acúmulo de A β , indicando o GFAP como importante biomarcador de diagnóstico do Alzheimer.

A esclerose múltipla é uma doença autoimune na qual se observa uma desmielinização inflamatória e degeneração axonal, com a participação de células da glia e astrócitos (ABSINTA et al., 2021). Estudos realizados por Abdelhak et al. (2019) e Högel et al. (2020) associaram níveis séricos elevados de GFAP a altos escores dos pacientes na escala expandida do estado de incapacidade. Além disso, altos níveis de GFAP foram encontrados em pacientes com longa duração da doença, idade avançada e progressão da doença (HÖGEL et al., 2020), indicando a relação do GFAP com a gravidade da esclerose múltipla. Ademais, os níveis séricos de GFAP foram relacionados à astrocitopatia (quadro clínico de meningoencefalite) e danos na substância branca cerebral (SARASTE et al., 2021). Revisão sistemática realizada por

Sun et al. (2021) demonstrou a relação entre níveis séricos de GFAP e a gravidade da esclerose múltipla.

A demência frontotemporal (FTLD) é um conjunto de doenças caracterizadas pela degeneração dos lobos frontal e/ou temporal, resultando no comprometimento progressivo da linguagem, funções comportamentais e executivas (BANG; SPINA; MILLER, 2015). Altos níveis séricos de GFAP foram observados em pacientes com as variantes de comportamento e linguagem (BENUSSI et al., 2020), e no caso da afasia progressiva (um tipo de FTLD), os níveis de GFAP foram relacionados à gravidade da doença (HELLER et al., 2021). Estudo realizado por Hutchinson e Mathias (2007) também relacionou os níveis de GFAP à gravidade da doença e como marcador de alterações na linguagem e nas funções executivas.

Em pacientes com a doenças de Parkinson, estudo realizado por Su et al. (2012) relacionou os níveis de GFAP com o dano neuronal, porém, somente em um momento específico. Ou seja, não houve uma elevação dos níveis de GFAP proporcional à progressão da lesão neural (SU et al., 2012). Em contrapartida, em estudo realizado por Oeckl et al. (2019), níveis séricos de GFAP mais elevados foram encontrados em portadores de Parkinson com demência por corpos de Lewy em relação a pacientes sem comprometimento cognitivo. Indicando assim uma possível relação dos níveis de GFAP com variações clínicas da doença.

Alterações funcionais e estruturais neuronais são observadas na epilepsia, doença neurológica caracterizada pelas recorrentes convulsões epiléticas (JONES et al., 2020). O aumento da expressão de GFAP está relacionado a lesões pela doença e níveis séricos elevados estão ligados a convulsões ativas e epilepsia generalizada (ELHADY et al., 2021). Porém, não foi observada relação entre os níveis de GFAP e a duração ou frequência das convulsões (SIMANI; ELMI; ASADOLLAHI, 2018).

Níveis séricos de GFAP também estão aumentados em pacientes com esquizofrenia, pois a astrogliose reativa é um importante fator na disfunção neurológica observada nesta doença (BERNSTEIN et al., 2015). Por isso, o GFAP pode ser considerado um marcador de gravidade e progressão da doença (RODRIGUES-AMORIM et al., 2020). Além disso, níveis elevados deste marcador foram encontrados em pacientes com transtorno depressivo maior (relacionado ao seu

diagnóstico e gravidade da doença) (STEINACKER et al., 2021) e em crianças com autismo, também relacionado à gravidade (WANG et al., 2017).

Apesar do GFAP estar relacionado à neuroinflamação, em estudo realizado por Nett et al. (2014), na cetoacidose diabética, foram encontrados menores níveis séricos de GFAP em pacientes com maior grau de lesão cerebral, destacando a necessidade de outras investigações. Já na doença de Wilson (doença genética relacionada ao metabolismo do cobre), maiores níveis plasmáticos de GFAP foram encontrados em pacientes com comprometimento neurológico (LIN et al., 2021). Os níveis de GFAP podem auxiliar a diferenciar os subtipos desta doença, mas, em contrapartida, não estão relacionados à sua gravidade (LIN et al., 2021).

Em casos de ataxia de Friedreich, doença degenerativa, altos níveis de GFAP podem ser utilizados como marcador do dano astrocitário e podem contribuir para o desenvolvimento da disfunção cerebelar (ZEITLBERGER et al., 2018). Níveis séricos elevados de GFAP também estão relacionados ao glioblastoma multiforme, em relação a outros tipos de cânceres, e estão correlacionados à expressão de GFAP no próprio tumor (GÁLLEGO PÉREZ-LARRAYA et al., 2014; TICHY et al., 2016). Além disso, os níveis deste marcador podem auxiliar na determinação do volume tumoral (BROMMELAND et al., 2007).

Na doença autoimune neuromielite óptica, níveis elevados de GFAP foram encontrados no LCR. Em estudo realizado por Aktas et al. (2021), níveis séricos do biomarcador foram relacionados à gravidade da doença e eficácia de tratamento. Em contraste, em um estudo de coorte, não foi encontrada diferença entre os pacientes com neuromielite e pessoas do grupo controle, questionando o valor diagnóstico do GFAP nesta doença (STORONI et al., 2012).

Da mesma forma, em estudo realizado por Holmström et al. (2020), não foi observada diferença entre os níveis sérico de GFAP do grupo com síndrome da medula presa e grupo controle. Porém, de acordo com Leister et al. (2021), níveis elevados de GFAP foram encontrados em pacientes com lesão na medula espinhal. Dessa forma, a utilização do GFAP como marcador de lesão neural ainda é incerta.

Pacientes com asma severa também apresentam características de neuroinflamação (HUANG et al., 2021). Níveis séricos elevados de GFAP foram encontrados em pacientes com asma, relacionado à gravidade da doença

(ROSENKRANZ et al., 2021). Além disso, níveis elevados de GFAP são encontrados em pacientes com COVID-19, também relacionados à gravidade da doença (KANBERG et al., 2020). Em estudo realizado por Cooper et al. (2020), foram encontrados níveis plasmáticos de GFAP duas vezes maiores em pacientes críticos com COVID-19 em comparação aos controles em UTI. Níveis plasmáticos deste marcador também estão relacionados a pior score na escala de coma Glasgow 12 e à morte (AAMODT et al., 2021; DE LORENZO et al., 2021). Por fim, os níveis de GFAP também foram relacionados ao desenvolvimento de polineuropatia e polimiopatia em pacientes com COVID-19 severa (FRITHIOF et al., 2021), indicando o potencial do GFAP sérico como marcador de dano nervoso em pacientes com COVID-19.

4.4 Conclusão

A revisão reuniu estudos clínicos que utilizaram a avaliação do GFAP sérico nas mais variadas doenças neurológicas, incluindo câncer, doenças inflamatórias, oxidativas e autoimunes, alterações genéticas, convulsões, neurodegeneração e infecção viral. Níveis elevados de GFAP foram associados à gravidade da esclerose múltipla, demência frontotemporal, epilepsia, esquizofrenia, transtorno depressivo maior, autismo, asma e COVID-19 (Figura 7). Níveis elevados de GFAP foram encontrados em pacientes com Alzheimer, porém, a relação com a gravidade da doença é incerta. Na neuromielite óptica e lesão da medula espinhal, os estudos apresentaram resultados divergentes. Não foi encontrada correlação entre os níveis de GFAP e a gravidade da doença de Parkinson, doença de Wilson, glioblastoma e ataxia de Friedreich. Por fim, o GFAP foi identificado por muitos estudos como um biomarcador sérico para diagnóstico de várias doenças com fator neurológico, porém, existe a necessidade de maior investigação da correlação deste marcador com a gravidade de algumas doenças. Além disso, o estudo apresentou algumas limitações, entre elas a ausência de verificação da qualidade metodológica dos artigos incluídos.

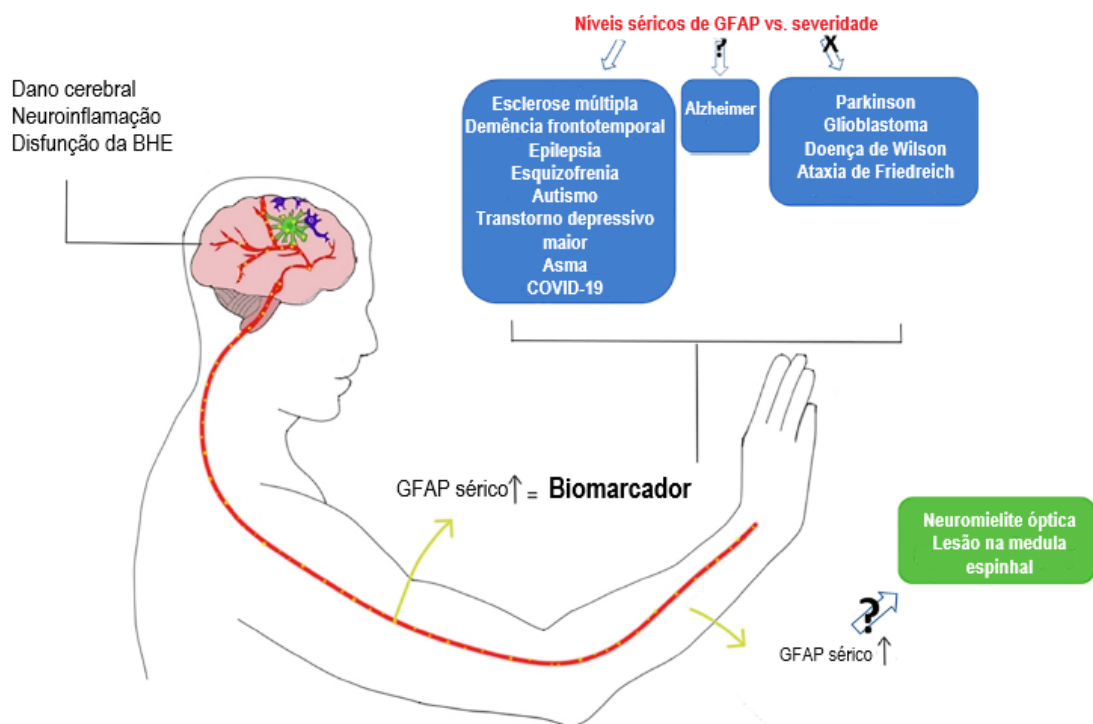


Figura 7. Níveis séricos de GFAP vs. gravidade das doenças (adaptado de HEIMFARTH et al., 2022).

5 ESTUDO 2: Oxidative stress and inflammatory markers in patients with COVID-19: Potential role of RAGE, HMGB1, GFAP and COX-2 in disease severity

O estudo foi publicado na revista *International Immunopharmacology* (Apêndice D).

5.1 Metodologia

5.1.1 Desenho de estudo

Este se trata de um estudo observacional realizado no estado de Sergipe, Brasil, com um total de 93 participantes. Todos os participantes foram informados a respeito da pesquisa e consentiram a realização do estudo (termo de consentimento livre e esclarecido, TCLE, no apêndice E). A pesquisa também foi aprovada pelo Comitê de Ética (CAAE: 34240620.7.0000.5546 – Anexo A). Inicialmente foram registrados dados de sexo e idade dos pacientes. As amostras foram coletadas no período de setembro de 2020 a abril de 2021. Todas as pessoas foram testadas para o SARS-CoV-2 através de *real time*-PCR (com amostras de *swab* da nasofaringe) ou pelo teste sorológico.

Então, foram obtidos os seguintes grupos experimentais: grupo UTI (n=23, pacientes com COVID-19 grave, internados em Unidade de Terapia Intensiva), grupo IgM+ (n=19, pessoas que testaram positivo para IgM, com sintomas leves a moderados, sem necessidade de hospitalização), grupo IgG+ (n=17, pessoas assintomáticas que testaram positivo para IgG) e grupo CTR (n=34, controle saudável que testou negativo para IgM e IgG). Amostras de sangue foram coletadas de todos os pacientes para a dosagem de GFAP, GFAP-BDP, RAGE, HMGB1 e COX-2 através de *Western blot*.

5.1.2 Preparação das amostras

As amostras de sangue foram coletadas em tubos contendo EDTA e para a obtenção do plasma, foram centrifugadas a 2500 g por 15 minutos à temperatura ambiente. Então, as amostras de plasma foram separadas em alíquotas e armazenadas no freezer a -80°C até a utilização. Anteriormente à quantificação dos

biomarcadores por *Western blot*, foi realizada a concentração de proteínas através do teste de Bradford (BRADFORD, 1976).

5.1.3 Determinação do imunoconteúdo dos biomarcadores

A dosagem de GFAP, GFAP-BDP, RAGE, HMGB1 e COX-2 foi realizada através da técnica de *Western blot*. Primeiramente, as amostras foram aquecidas a 95°C por 5 minutos em tampão Laemmly. Então, foi adicionado o mesmo volume contendo 40µg de proteína de cada amostra por poço para a separação no gel SDS-PAGE. Após a separação, as amostras foram transferidas para membrana de nitrocelulose (BioRad) em sistema *semi-dry*, por uma hora a 25V, em tampão de transferência (Tris48 mM, glicina 39 mM, SDS 1.3 mM e metanol a 20%). As membranas foram lavadas por 5 minutos em T-TBS (NaCl 0.5 M, Tris 20 mM e 0.1% de Tween-20, pH 7.5) e incubadas durante uma hora (sob leve agitação) com a solução de bloqueio (T-TBS contendo 5% de leite em pó desnatado). As membranas foram novamente lavadas com T-TBS e incubadas *overnight* a 4°C (sob leve movimentação) com os anticorpos (1:1000) de interesse: anti-GFAP [(GA5) Cell Signaling Technology, cs 3670], anti-RAGE [Cell Signaling Technology, cs 4679], anti-HMGB1 [(D3E5) Cell Signaling Technology, cs 6893] e anti-COX2 [(clone D5H5) Cell Signaling Technology]. Os *blots* foram lavados com T-TBS três vezes por 15 minutos e incubados durante duas horas (sob leve agitação) em solução de bloqueio contendo os anticorpos anti-*rabbit* ou anti-*mouse* IgG (1:4000) conjugados à peroxidase. Então, as membranas foram lavadas duas vezes por 15 minutos com T-TBS e duas vezes por 15 minutos com TBS (tampão T-TBS sem o tween 20) e reveladas através da adição de um substrato quimioluminescente. O software ImageJ 1.5K foi utilizado para a quantificação da densitometria das bandas e a normalização foi feita através da marcação com Ponceau. Os dados foram expressos em unidades arbitrárias.

5.1.4 Análise estatística

As diferenças entre os biomarcadores foram realizadas através do teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós teste de Dunn para múltiplas comparações. Estes dados foram expressos em mediana e quartil (Q1 e Q3). Para a correlação entre os

níveis dos biomarcadores foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman (ρ), cujos parâmetros adotados foram 0-0,19 para uma correlação muito fraca, 0,2-0,39 correlação fraca, 0,4-0,59 correlação moderada, 0,6-0,79 correlação forte e 0,8-1,0 para uma correlação muito forte. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Os testes foram realizados através do software Prism 8.0 (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA, USA).

5.2 Resultados

5.2.1 Dados demográficos

Entre as 93 pessoas incluídas no estudo, 55,9% eram mulheres e a idade média de todos os avaliados foi de $44,6 \pm 16,4$ anos (Tabela 1). Os pacientes do grupo UTI apresentavam COVID-19 com sintomas severos, com uma média de idade mais elevada (61,45 anos), enquanto os do grupo IgM+ apresentavam sintomas leves a moderados (todos sem internação) e as pessoas do grupo IgG+ eram majoritariamente assintomáticas (64,7 %) ou apresentavam sintomas leves a moderados (35,3%).

Tabela 1. Características da população do estudo.

Variáveis	Total (n = 93)	UTI (n = 23)	IgM+ (n = 19)	IgG+ (n = 17)	CTR (n = 34)
Idade (anos)					
Média $\pm$ DP	$44,6 \pm 16,4$	$61,45 \pm 16,2$	$42,6 \pm 12,5$	$33,4 \pm 12,7$	$42,0 \pm 12,0$
Faixa	11 – 100	31 - 100	33 – 69	12 – 53	11 – 64
Sexo (%)					
Masculino	41 (44,1)	14 (60,9)	12 (63,2)	6 (35,3)	14 (41,2)
Feminino	52 (55,9)	9 (39,1)	7 (36,8)	11 (64,7)	20 (58,8)
Sintomas (%)					
Severos	23 (24,7)	23 (100,0)	-	-	-
Leves a moderados	25 (26,9)	-	19 (100,0)	6 (35,3)	-
Assintomáticos	44 (48,4)	-	-	11 (64,7)	34 (100,0)

DP: desvio padrão.

5.2.2 Imunoconteúdo plasmático de GFAP e GFAP-BDP

Pode-se observar na Figura 8A que foi encontrada diferença significativa no imunoconteúdo de GFAP entre os grupos UTI e controle ($p < 0,001$), entre os grupos UTI e IgM+ ($p = 0,03$) e entre os grupos IgG+ e CTR ($p = 0,018$). Não foi observada diferença significativa entre o grupo UTI e o grupo IgG+, nem entre os grupos com

sintomas leves e assintomáticos. Já referente ao imunoconteúdo de GFAP-BDP (Figura 8B) foi observada diferença significativa dos grupos UTI e IgM+ e IgG+ em relação ao controle ($p<0,001$, $p=0,034$ e $p=0,007$, respectivamente), além da diferença entre o grupo com COVID severa e sintomas leves a moderados ($p=0,012$). Também não foi observada diferença significativa entre os grupos IgM+ e IgG+.

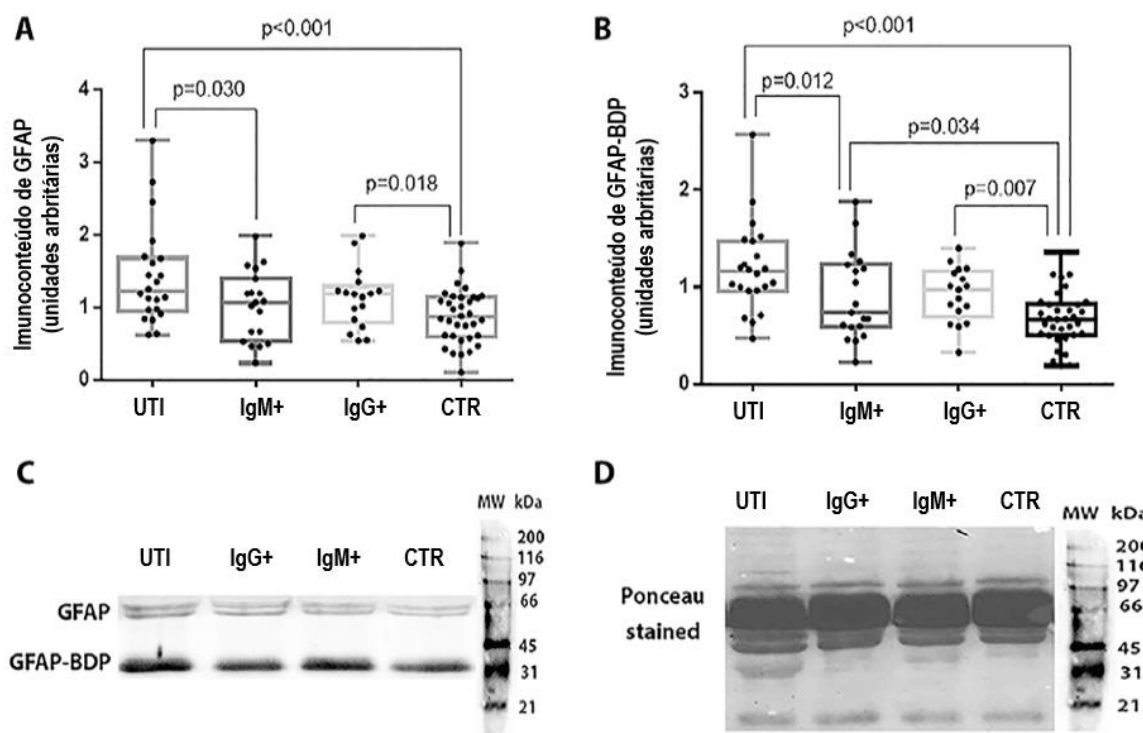


Figura 8. Imunoconteúdo de GFAP (A) e GFAP-BDP (B) em pacientes com sintomas severos (UTI), sintomas leves a moderados (IgM+), pacientes com histórico de COVID (IgG+) e controles saudáveis (CTR). As figuras representativas do *Western blot* estão em C e D. As diferenças estatísticas foram analisadas através do teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn para comparações múltiplas.

5.2.3 Imunoconteúdo plasmático de RAGE e HMGB1

Foi observado aumento significativo no imunoconteúdo de RAGE (Figura 9A) do grupo com COVID severa em relação ao grupo controle e grupo assintomático ($p<0,001$). O grupo IgM+ também demonstrou aumento significativo em relação ao grupo CTR e IgG+ ($p=0,013$ e $p=0,040$, respectivamente). Não foi observada diferença significativa em os grupos IgG+ e CTR. Quanto aos níveis de HMGB1 (Figura 9B), o grupo UTI elevou significativamente em relação ao controle e grupo com COVID leve a moderada ($p<0,001$ e $p=0,032$, respectivamente). E diferente do que foi observado

para o imunoconteúdo de RAGE, somente o grupo IgG+ apresentou diferença significativa com o grupo CTR ($p=0.023$). Porém, não houve diferença significativa entre os grupos IgM+ e IgG+.

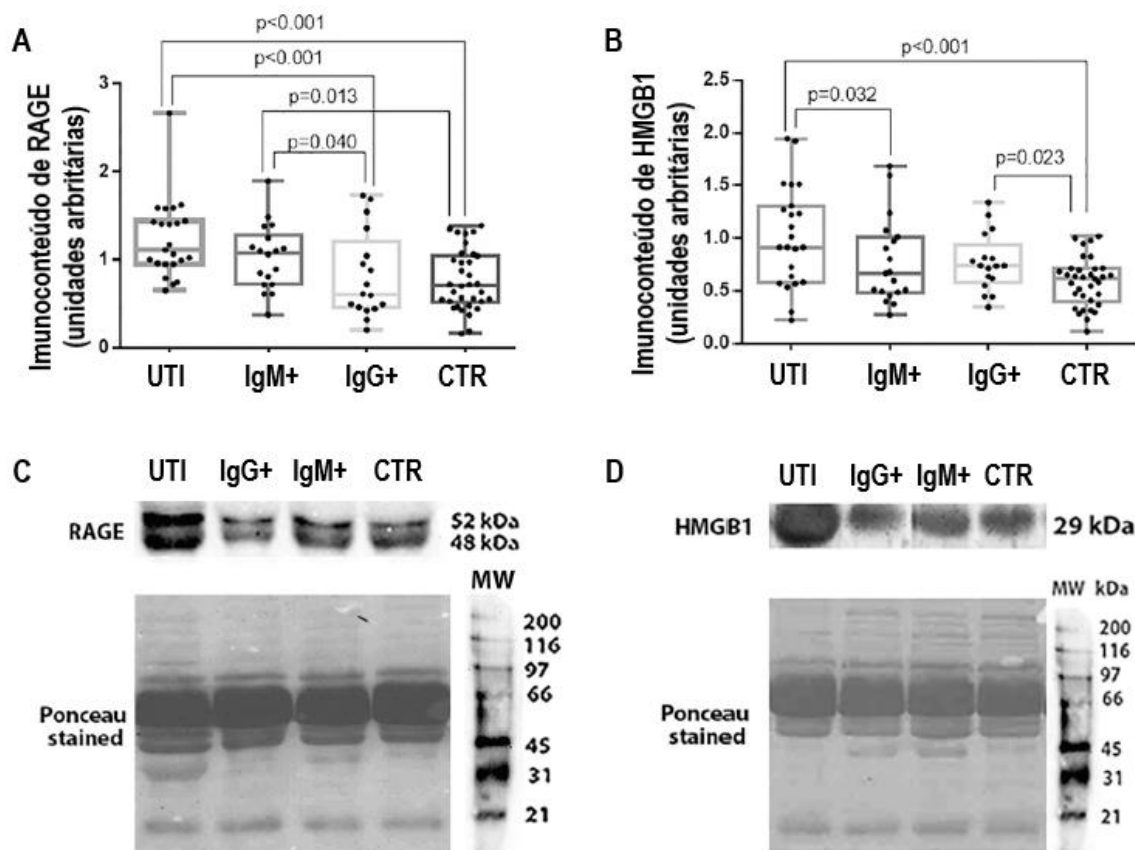


Figura 9. Imunocounto e imagem representativa do *blot* de RAGE (A e C) e HMGB1 (B e D) das pessoas dos grupos UTI, IgM+, IgG+ e CTR. As diferenças estatísticas foram analisadas através do teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn para comparações múltiplas.

5.2.4 Imunocounto plasmático de COX-2

Pode-se identificar na Figura 10A que o grupo UTI teve uma elevação no imunocounto de COX-2 em relação ao grupo controle e grupo com sintomas leves ($p<0,001$ e $p=0,004$, respectivamente). Além disso, foi observada diferença significativa entre o grupo assintomático e grupo controle ($p=0,004$), sem diferença significativa entre os grupos IgM+ e IgG+.

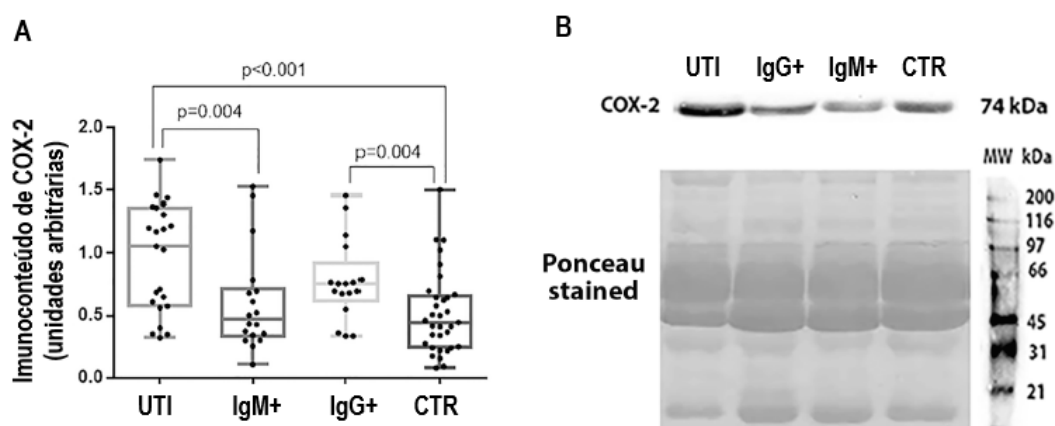


Figura 10. Imunoconteúdo plasmático de COX-2 (A) nos grupos UTI, IgM+, IgG+ e CTR e imagem representativa do blot (B). As diferenças estatísticas foram analisadas através do teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn para comparações múltiplas.

5.2.5 Correlação entre os marcadores

Foi encontrada uma correlação positiva forte entre RAGE e HMGB1 (Figura 11A) ($p < 0,001$ e $\rho = 0,735$), uma correlação positiva moderada entre RAGE e GFAP (Figura 11B) ($p = 0,014$ e $\rho = 0,532$) e uma correlação positiva moderada entre HMGB1 e GFAP (Figura 11C) ($p = 0,014$ e $\rho = 0,518$). Porém, não foi encontrada correlação entre RAGE e GFAP-BDP ($p = 0,434$), RAGE e COX-2 ($p = 0,141$), HMGB1 e GFAP-BDP ($p = 0,360$), e HMGB1 e COX-2 ($p = 0,375$).

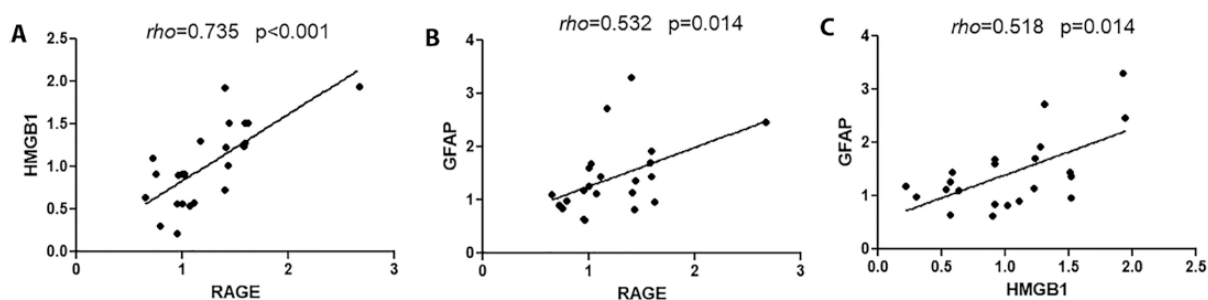


Figura 11. Correlação entre o imunoconteúdo de RAGE e HMGB1 (A), RAGE e GFAP (B) e HMGB1 e GFAP (C), no grupo UTI. A correlação foi analisada através dos coeficientes de correlação de Spearman.

5.3 Discussão

Os resultados demonstraram a elevação dos níveis de GFAP, GFAP-BDP, RAGE, HMGB1 e COX-2 nos pacientes com COVID severa em relação aos grupos com sintomas leves a moderados ou assintomáticos. Além da correlação positiva entre RAGE, HMGB1 e GFAP, reforçando a relação destes marcadores com a gravidade da doença.

Os níveis elevados de GFAP e GFAP-BDP, em relação ao grupo veículo, indicam possível ativação de astrócitos e lesão neuronal. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos envolvendo pacientes com COVID-19, associando os níveis de GFAP ao tempo de permanência em UTI (VIRHAMMAR et al., 2020) e desenvolvimento de sintomas neurológicos como delírio (COOPER et al., 2020), polineuropatia e polimiopatia (FRITHIOF et al., 2021). Além disso, os resultados demonstraram elevação dos níveis de GFAP-BDP no grupo UTI, e nos grupos com COVID leve a moderada ou assintomática em relação ao controle saudável. Em estudo realizado por McMahon et al. (2015) os níveis plasmáticos de GFAP-BDP demonstraram alto grau de predição e discriminação de gravidade em casos de lesão traumática cerebral, indicando a provável utilização do GFAP-BDP como indicador de gravidade também da COVID-19.

A correlação entre GFAP e HMGB1 e GFAP e RAGE era esperada, levando-se em conta que diante da lesão celular (morte neuronal) ocorre a liberação de HMGB1, a qual é um ligante do receptor RAGE (HARRIS; ANDERSSON; PISETSKY, 2012). Além disso, na população do estudo foi observada a elevação dos níveis de RAGE e HMGB1 nos pacientes com caso severo de COVID-19. Outros estudos também indicaram que o eixo HMGB1/RAGE está associado ao desenvolvimento e gravidade da COVID-19, além da associação com algumas comorbidades, como a diabetes, por exemplo (CHEN et al., 2020c; CHIAPPALUPI et al., 2021; LIM et al., 2021; TEKABE, 2022). Dessa forma, a avaliação dos níveis de HMGB1 e RAGE nos casos de COVID-19, também poderia auxiliar na predição de gravidade em pacientes com comorbidades.

A COX-2 tem papel inflamatório na fisiopatologia da COVID-19 (HOXHA, 2020). Nesse estudo, foi observada a elevação dos níveis de COX-2 nos pacientes do grupo UTI. Corroborando este resultado, foi demonstrado, em culturas de células de

humanos e camundongos, que o coronavírus tem a capacidade de aumentar a produção de COX-2, o que pode implicar na agravação da inflamação e lesão pulmonar (CHEN et al., 2020a). Além disso, estudo com pacientes com COVID-19, indicou elevação dos níveis séricos de PGE₂, que está diretamente ligada à COX-2, nos pacientes com quadro severo em relação aos pacientes com a doença leve ou moderada (RICKE-HOCH et al., 2021). Reafirmando a COX-2 como um biomarcador de gravidade da doença.

Estes marcadores estão associados à inflamação e ao estresse oxidativo. Genes relacionados ao estresse oxidativo estão super regulados em pacientes com a COVID-19 (SAHEB SHARIF-ASKARI et al., 2021). E o desequilíbrio redox e inflamação está relacionado à fisiopatologia da doença, sendo um importante fator prognóstico da doença (SUHAIL et al., 2020). Diante disso, este estudo é pioneiro na quantificação destes biomarcadores juntos, associado a diferentes níveis de gravidade da doença. Porém, a pesquisa apresenta algumas limitações, pois foram utilizadas amostras por conveniência e não foi realizado o acompanhamento dos pacientes, suas comorbidades, medicamentos em uso e desfecho (no caso dos pacientes em UTI).

5.4 Conclusão

Na população em estudo, os marcadores GFAP, GFAP-BDP, RAGE, HMGB1 e COX-2 se mostraram elevados nos pacientes com COVID-19 severa em relação aos demais grupos. Estes marcadores estão relacionados a processos de neuroinflamação e estresse oxidativo que ocorrem na infecção pelo coronavírus, por isso tem grande potencial de utilização na procura por novos alvos terapêuticos ou para prognóstico da doença.

6 CONCLUSÃO GERAL E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Biomarcadores plasmáticos podem ser utilizados no diagnóstico precoce ou predição de gravidade das doenças. Os estudos incluídos na revisão demonstraram a ação do GFAP como um método de diagnóstico de inúmeras doenças neurológicas. Porém, ainda são necessários estudos para avaliar a sua utilização como marcador de prognóstico.

Entres as doenças nas quais o GFAP foi relacionado à gravidade, está a COVID-19. No presente estudo, foram encontrados níveis elevados de GFAP, além dos marcadores HMGB1, RAGE e COX-2, em pacientes com a forma grave da doença. Reafirmando que os biomarcadores avaliados tem um papel na fisiopatologia da COVID-19 e tem potencial para utilização como forma de determinação de prognóstico. Porém, diante das limitações desta pesquisa, como a impossibilidade de acompanhamento da condição clínica e desfecho dos participantes, mais estudos são necessários para avaliar a relação destes marcadores com sintomas ou acometimento neurológico.

7 PERSPECTIVAS

Os estudos realizados levantaram alguns questionamentos. A revisão sistemática, através da constatação da relação entre os níveis de GFAP e a gravidade da COVID-19, levantou a questão sobre outros marcadores que poderiam detectar o comprometimento cognitivo observado em alguns pacientes com a doença.

Além disso, diante das limitações encontradas com o estudo 2, existe a necessidade de entender a relação dos biomarcadores avaliados (GFAP, HMGB1, RAGE e COX-2) com sintomas específicos (como por exemplo, sintomas neurológicos), com outros marcadores relacionados ao estresse oxidativo, e com os desfechos clínicos dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- AAMODT, A. H. et al. Blood neurofilament light concentration at admittance: a potential prognostic marker in COVID-19. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 10, p. 3574–3583, out. 2021.
- ABDELHAK, A. et al. Glial activation markers in CSF and serum from patients with primary progressive multiple sclerosis: potential of serum GFAP as disease severity marker? **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 280, 2019.
- ABSINTA, M. et al. A lymphocyte–microglia–astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. **Nature**, v. 597, n. 7878, p. 709–714, set. 2021.
- ADEMOWO, O. S. et al. Lipid (per) oxidation in mitochondria: an emerging target in the ageing process? **Biogerontology**, v. 18, n. 6, p. 859–879, dez. 2017.
- AHMED, M. U. et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 518, 22 maio 2020.
- AISEN, P. S. Evaluation of Selective COX-2 Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 23, n. 4, p. S35–S40, abr. 2002.
- AKTAS, O. et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker. **Annals of Neurology**, v. 89, n. 5, p. 895–910, maio 2021.
- AL SAIEGH, F. et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 91, n. 8, p. 846–848, ago. 2020.
- ALY, L. et al. Optical coherence tomography angiography indicates subclinical retinal disease in neuromyelitis optica spectrum disorders. **Multiple Sclerosis Journal**, p. 135245852110288, 14 jul. 2021.
- ANDERSSON, U.; ANTOINE, D. J.; TRACEY, K. J. The functions of HMGB1 depend on molecular localization and post-translational modifications. **Journal of Internal Medicine**, v. 276, n. 5, p. 420–424, nov. 2014.
- ANDERSSON, U.; YANG, H.; HARRIS, H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 22, n. 3, p. 263–277, mar. 2018.
- ASADI-POOYA, A. A.; SIMANI, L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 413, p. 116832, jun. 2020.
- BANG, J.; SPINA, S.; MILLER, B. L. Frontotemporal dementia. **The Lancet**, v. 386, n. 10004, p. 1672–1682, out. 2015.

BELLAVER, B. et al. Astrocyte Biomarkers in Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Neurology**, v. 96, n. 24, p. e2944–e2955, 15 jun. 2021.

BENUSSI, A. et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Is a Marker of Disease Severity in Frontotemporal Lobar Degeneration. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 77, n. 3, p. 1129–1141, 1 jan. 2020.

BERNSTEIN, H.-G. et al. Glial cells as key players in schizophrenia pathology: recent insights and concepts of therapy. **Schizophrenia Research**, v. 161, n. 1, p. 4–18, jan. 2015.

BOOPATHI, S.; POMA, A. B.; KOLANDAIVEL, P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 1–10, 30 abr. 2020.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, n. 1–2, p. 248–254, 1976.

BROMMELAND, T. et al. Serum levels of glial fibrillary acidic protein correlate to tumour volume of high-grade gliomas. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 116, n. 6, p. 380–384, dez. 2007.

BUTOWT, R.; BILINSKA, K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 9, p. 1200–1203, 6 maio 2020.

CECCHINI, R.; CECCHINI, A. L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. **Medical Hypotheses**, v. 143, p. 110102, out. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>. Acesso em: 30 nov. de 2022.

CHANNAPPANAVAR, R.; ZHAO, J.; PERLMAN, S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. **Immunologic Research**, v. 59, n. 1–3, p. 118–128, ago. 2014.

CHATTERJEE, P. et al. Diagnostic and prognostic plasma biomarkers for preclinical Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, p. alz.12447, 8 set. 2021.

CHEN, C.; ZHOU, Y.; WANG, D. W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. **Herz**, v. 45, n. 3, p. 230–232, maio 2020.

CHEN, J. S. et al. **Cyclooxygenase-2 is induced by SARS-CoV-2 infection but does not affect viral entry or replication.** [s.l.] Microbiology, 25 set. 2020a. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.24.312769>. Acesso em: 30 maio. 2022.

CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, fev. 2020b.

CHEN, R. et al. HMGB1 as a potential biomarker and therapeutic target for severe COVID-19. **Heliyon**, v. 6, n. 12, p. e05672, dez. 2020c.

CHEN, R. et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 573095, 20 jan. 2021.

CHEN, Y. et al. The role of astrocytes in oxidative stress of central nervous system: A mixed blessing. **Cell Proliferation**, v. 53, n. 3, mar. 2020d.

CHIAPPALUPI, S. et al. Hyperactivated RAGE in Comorbidities as a Risk Factor for Severe COVID-19—The Role of RAGE-RAS Crosstalk. **Biomolecules**, v. 11, n. 6, p. 876, 12 jun. 2021.

CHMIELEWSKA, N. et al. Looking for novel, brain-derived, peripheral biomarkers of neurological disorders. **Neurologia i Neurochirurgia Polska**, v. 52, n. 3, p. 318–325, maio 2018.

CHOI, S.-H.; AID, S.; BOSETTI, F. The distinct roles of cyclooxygenase-1 and -2 in neuroinflammation: implications for translational research. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 30, n. 4, p. 174–181, abr. 2009.

CHUAH, Y. K. et al. Receptor for Advanced Glycation End Products and Its Involvement in Inflammatory Diseases. **International Journal of Inflammation**, v. 2013, p. 1–15, 2013.

CICOGNOLA, C. et al. Plasma glial fibrillary acidic protein detects Alzheimer pathology and predicts future conversion to Alzheimer dementia in patients with mild cognitive impairment. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 68, dez. 2021.

CONNORS, J. M.; LEVY, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood**, v. 135, n. 23, p. 2033–2040, 4 jun. 2020.

CONTI, P. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 34, n. 2, p. 327–331, abr. 2020.

COOPER, J. et al. Quantification of Neurological Blood-Based Biomarkers in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. **Critical care explorations**, v. 2, n. 10, p. e0238, out. 2020.

COWLEY, T. R.; FAHEY, B.; O'MARA, S. M. COX-2, but not COX-1, activity is necessary for the induction of perforant path long-term potentiation and spatial learning in vivo. **The European Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 11, p. 2999–3008, jun. 2008.

DAI, S. et al. HMGB1, neuronal excitability and epilepsy. **Acta Epileptologica**, v. 3, n. 1, p. 13, 30 jun. 2021.

DAVEREY, A.; AGRAWAL, S. Curcumin alleviates oxidative stress and mitochondrial dysfunction in astrocytes. **Neuroscience**, v. 333, 1 jul. 2016.

DE LORENZO, R. et al. Blood neurofilament light chain and total tau levels at admission predict death in COVID-19 patients. **Journal of Neurology**, 10 maio 2021.

DE WIT, E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523–534, ago. 2016.

DI DOMENICO, M.; DE ROSA, A.; BOCCELLINO, M. Detection of SARS-COV-2 Proteins Using an ELISA Test. **Diagnostics**, v. 11, n. 4, p. 698, 14 abr. 2021.

DIAO, B. et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 827, 1 maio 2020.

DOOBAY, M. F. et al. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 292, n. 1, p. R373–R381, jan. 2007.

EFFENBERGER-NEIDNICH, K.; HARTMANN, M. Mechanisms of Hemolysis During Sepsis. **Inflammation**, v. 41, n. 5, p. 1569–1581, out. 2018.

ELAHI, F. M. et al. Plasma biomarkers of astrocytic and neuronal dysfunction in early- and late-onset Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 16, n. 4, p. 681–695, abr. 2020.

ELHADY, M. et al. Circulating glial fibrillary acidic protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 as markers of neuronal damage in children with epileptic seizures. **Child's Nervous System**, v. 37, n. 3, p. 879–884, 1 mar. 2021.

ESCARTIN, C.; GUILLEMAUD, O.; CARRILLO-DE SAUVAGE, M. Questions and (some) answers on reactive astrocytes. **Glia**, v. 67, n. 12, p. 2221–2247, dez. 2019.

FALZONE, L. et al. Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 47, n. 6, p. 100, 12 abr. 2021.

FAN, H. et al. Inhibiting HMGB1-RAGE axis prevents pro-inflammatory macrophages/microglia polarization and affords neuroprotection after spinal cord injury. **Journal of Neuroinflammation**, v. 17, n. 1, p. 295, dez. 2020.

FAN, Y.-Y. et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. **Archives of Virology**, v. 154, n. 7, p. 1093–1099, jul. 2009.

FERNANDES, Q. et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 524–540, 31 dez. 2022.

FOERCH, C. et al. Diagnostic Accuracy of Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein for Differentiating Intracerebral Hemorrhage and Cerebral Ischemia in Patients with Symptoms of Acute Stroke. **Clinical Chemistry**, v. 58, n. 1, p. 237–245, 1 jan. 2012.

FOX, T. et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2022, n. 11, 2022.

FRITHIOF, R. et al. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. **Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 7, p. 1733–1740, 1 jul. 2021.

GÁLLEGO PÉREZ-LARRAYA, J. et al. Diagnostic and prognostic value of preoperative combined GFAP, IGFBP-2, and YKL-40 plasma levels in patients with glioblastoma: Plasma IGFBP-2, YKL-40, and GFAP in GBM. **Cancer**, v. 120, n. 24, p. 3972–3980, 15 dez. 2014.

GALLO MARIN, B. et al. Predictors of COVID -19 severity: A literature review. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 1, p. 1–10, jan. 2021.

GENSEL, J. C.; ZHANG, B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury. **Brain Research**, v. 1619, p. 1–11, set. 2015.

GÜLKE, E.; GELDERBLOM, M.; MAGNUS, T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 11, p. 175628641877425, jan. 2018.

GUTIÉRREZ-ORTIZ, C. et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. **Neurology**, v. 95, n. 5, p. e601–e605, 4 ago. 2020.

HAMMING, I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology**, v. 203, n. 2, p. 631–637, jun. 2004.

HAMPEL, H. et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 10, p. 5481–5503, out. 2021.

HARRIS, H. E.; ANDERSSON, U.; PISETSKY, D. S. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease. **Nature Reviews. Rheumatology**, v. 8, n. 4, p. 195–202, 31 jan. 2012.

HEIMFARTH, L. et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: A valuable prognostic for neurological disease – A systematic review. **International Immunopharmacology**, v. 107, p. 108624, jun. 2022.

HELLER, C. et al. Plasma glial fibrillary acidic protein and neurofilament light chain are measures of disease severity in semantic variant primary progressive aphasia. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 92, n. 4, p. 455–456, abr. 2021.

HELMS, J. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 23, p. 2268–2270, 4 jun. 2020.

HENDRIX, J. A. et al. Cross-Sectional Exploration of Plasma Biomarkers of Alzheimer's Disease in Down Syndrome: Early Data from the Longitudinal Investigation for Enhancing Down Syndrome Research (LIFE-DSR) Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 9, p. 1907, 28 abr. 2021.

HEO, Y.-J. et al. The expression of the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) in RA-FLS is induced by IL-17 via Act-1. **Arthritis Research & Therapy**, v. 13, n. 4, p. R113, 12 jul. 2011.

HÖGEL, H. et al. Serum glial fibrillary acidic protein correlates with multiple sclerosis disease severity. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 26, n. 2, p. 210–219, fev. 2020.

HOLMSTRÖM, U. et al. Cerebrospinal fluid levels of GFAP and pNF-H are elevated in patients with chronic spinal cord injury and neurological deterioration. **Acta Neurochirurgica**, v. 162, n. 9, p. 2075–2086, set. 2020.

HOOZEMANS, J. J. M. et al. Cyclooxygenase expression in microglia and neurons in Alzheimer's disease and control brain. **Acta Neuropathologica**, v. 101, n. 1, p. 2–8, 1 jan. 2001.

HOROWITZ, R. I.; FREEMAN, P. R.; BRUZZESE, J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. **Respiratory Medicine Case Reports**, v. 30, p. 101063, 2020.

HOXHA, M. What about COVID-19 and arachidonic acid pathway? **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 76, n. 11, p. 1501–1504, nov. 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, fev. 2020.

HUANG, H. et al. Altered spontaneous brain activity in patients with asthma: a resting-state functional MRI study using regional homogeneity analysis. **NeuroReport**, v. 32, n. 18, p. 1403–1407, 15 dez. 2021.

HUTCHINSON, A. D.; MATHIAS, J. L. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 78, n. 9, p. 917–928, 1 set. 2007.

IM, J.-Y. et al. Cyclooxygenase-2-dependent neuronal death proceeds via superoxide anion generation. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 41, n. 6, p. 960–972, 15 set. 2006.

INOUE, H. et al. Regulation by PGE2 of the production of interleukin-6, macrophage colony stimulating factor, and vascular endothelial growth factor in human synovial fibroblasts. **British Journal of Pharmacology**, v. 136, n. 2, p. 287–295, maio 2002.

JACKSON, C. B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 3–20, jan. 2022.

JI, R.-R. et al. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. **Anesthesiology**, v. 129, n. 2, p. 343–366, 1 ago. 2018.

JONES, J. E. et al. Epilepsy Benchmarks Area IV: Limit or Prevent Adverse Consequence of Seizures and Their Treatment Across the Life Span. **Epilepsy Currents**, v. 20, n. 1_suppl, p. 31S-39S, jan. 2020.

JUNG, H. Y. et al. Postnatal changes in constitutive cyclooxygenase-2 expression in the mice hippocampus and its function in synaptic plasticity. **Molecular Medicine Reports**, 15 jan. 2019.

KANBERG, N. et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. **Neurology**, v. 95, n. 12, p. e1754 LP-e1759, set. 2020.

KIM, H. J. et al. Reactive oxygen species induce antiviral innate immune response through IFN- λ regulation in human nasal epithelial cells. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 49, n. 5, p. 855–865, nov. 2013.

KIM, S.-W. et al. Neutrophil extracellular trap induced by HMGB1 exacerbates damages in the ischemic brain. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 7, n. 1, p. 94, dez. 2019.

KING, J.; KOSINSKI-COLLINS, M.; SUNDBERG, E. **Coronavirus Structure, Vaccine and Therapy Development** **Biophysical Society Blog**, 2020. Disponível em: <https://www.biophysics.org/blog/coronavirus-structure-vaccine-and-therapy-development>. Acesso em: 29 maio. 2022

KIRKBY, N. S. et al. LC-MS/MS confirms that COX-1 drives vascular prostacyclin whilst gene expression pattern reveals non-vascular sites of COX-2 expression. **PLoS One**, v. 8, n. 7, p. e69524, 2013.

KNOLL, R.; SCHULTZE, J. L.; SCHULTE-SCHREPPING, J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.

KSIAZEK, T. G. et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 20, p. 1953–1966, 15 maio 2003.

KUNAL, K. et al. **Psychosocial Impact of COVID-19—A Global Scenario**. [s.l.] IntechOpen, 2022.

LEISTER, I. et al. Serum levels of GFAP and NfL are related to the neurological impairment and spinal edema after traumatic spinal cord injury. **Journal of Neurotrauma**, p. neu.2021.0264, 19 set. 2021.

LI, H. et al. Increased CD147 and MMP-9 expression in the normal rat brain after gamma irradiation. **Journal of Radiation Research**, v. 54, n. 1, p. 27–35, 1 jan. 2013.

LI, Y. et al. Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children. **Intervirology**, v. 59, n. 3, p. 163–169, 2016.

LI, Y.; BAI, W.; HASHIKAWA, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 6, p. 552–555, jun. 2020.

LIDDELOW, S. A.; BARRES, B. A. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. **Immunity**, v. 46, n. 6, p. 957–967, jun. 2017.

LIM, A. et al. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of COVID-19 disease severity and indicator of the need for mechanical ventilation, ARDS and mortality. **Annals of Intensive Care**, v. 11, n. 1, p. 50, 2021.

LIN, J. et al. Higher Concentration of Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein in Wilson Disease Patients with Neurological Manifestations. **Movement Disorders**, v. 36, n. 6, p. 1446–1450, 2021.

LIN, T.-Y. et al. Cyclooxygenase 2 Inhibitor Celecoxib Inhibits Glutamate Release by Attenuating the PGE2/EP2 Pathway in Rat Cerebral Cortex Endings. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 351, n. 1, p. 134–145, 1 out. 2014.

LÓPEZ, D. E.; BALLAZ, S. J. The Role of Brain Cyclooxygenase-2 (Cox-2) Beyond Neuroinflammation: Neuronal Homeostasis in Memory and Anxiety. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 12, p. 5167–5176, dez. 2020.

MACLEAN, M. et al. The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and DIAPH1: Implications for vascular and neuroinflammatory dysfunction in disorders of the central nervous system. **Neurochemistry International**, v. 126, p. 154–164, 1 jun. 2019.

MAGNA, M.; PISETSKY, D. S. The Role of HMGB1 in the Pathogenesis of Inflammatory and Autoimmune Diseases. **Molecular Medicine**, v. 20, n. 1, p. 138–146, 24 mar. 2014.

MALHOTRA, S. et al. Role of high mobility group box protein 1 (HMGB1) in peripheral blood from patients with multiple sclerosis. **Journal of Neuroinflammation**, v. 12, p. 48, 11 mar. 2015.

MALONE, B. et al. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 21–39, jan. 2022.

MANABE, Y. et al. Prostanoids, not reactive oxygen species, mediate COX-2–dependent neurotoxicity. **Annals of Neurology**, v. 55, n. 5, p. 668–675, 2004.

MANTZARLIS, K.; TSOLAKI, V.; ZAKYNTHINOS, E. Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 5985209, 2017.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683–690, jun. 2020.

MARTIN, M. A.; VANINSBERGHE, D.; KOELLE, K. Insights from SARS-CoV-2 sequences. **Science**, v. 371, n. 6528, p. 466–467, 29 jan. 2021.

MCBRIDE, R.; VAN ZYL, M.; FIELDING, B. The Coronavirus Nucleocapsid Is a Multifunctional Protein. **Viruses**, v. 6, n. 8, p. 2991–3018, 7 ago. 2014.

MCMAHON, P. J. et al. Measurement of the Glial Fibrillary Acidic Protein and Its Breakdown Products GFAP-BDP Biomarker for the Detection of Traumatic Brain Injury Compared to Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. **Journal of Neurotrauma**, v. 32, n. 8, p. 527–533, 2015.

MOETON, M. et al. GFAP isoforms control intermediate filament network dynamics, cell morphology, and focal adhesions. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 73, n. 21, p. 4101–4120, nov. 2016.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica**, 2014.

MORGULCHIK, N. et al. Potential therapeutic approaches for targeted inhibition of inflammatory cytokines following COVID-19 infection-induced cytokine storm. **Interface Focus**, v. 12, n. 1, p. 20210006, 10 dez. 2021.

NANDURI, J. et al. Transcriptional responses to intermittent hypoxia. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 164, n. 1–2, p. 277–281, 10 dez. 2008.

NARAYAN, S. M. et al. Panoramic Electrophysiological Mapping but not Electrogram Morphology Identifies Stable Sources for Human Atrial Fibrillation. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 6, n. 1, p. 58–67, fev. 2013.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NIH. Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. 2021.

NETT, S. T. et al. Biomarkers and genetics of brain injury risk in diabetic ketoacidosis: A pilot study. **Journal of Pediatric Intensive Care**, v. 3, n. 2, p. 59–66, 1 jan. 2014.

NISHIBORI, M. HMGB1 as a representative DAMP and anti-HMGB1 antibody therapy. **Folia Pharmacologica Japonica**, v. 151, n. 1, p. 4–8, 2018.

OECKL, P. et al. Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 67, n. 2, p. 481–488, 2019.

OLIVEIRA, M. I. A. et al. RAGE receptor and its soluble isoforms in diabetes mellitus complications. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 49, p. 97–108, abr. 2013.

ONG, S. W. X. et al. Safety and potential efficacy of cyclooxygenase-2 inhibitors in coronavirus disease 2019. **Clinical & Translational Immunology**, v. 9, n. 7, jan. 2020.

ORNELL, F. et al. The next pandemic: impact of COVID-19 in mental healthcare assistance in a nationwide epidemiological study. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 4, 1 dez. 2021.

PATERSON, R. W. et al. Serum and cerebrospinal fluid biomarker profiles in acute SARS-CoV-2-associated neurological syndromes. **Brain Communications**, v. 3, n. 3, p. fcab099, 1 jul. 2021.

PAUDEL, Y. N. et al. HMGB1: A Common Biomarker and Potential Target for TBI, Neuroinflammation, Epilepsy, and Cognitive Dysfunction. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 628, 11 set. 2018.

PAUDEL, Y. N. et al. Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer's Disease (AD): From Risk Factors to Therapeutic Targeting. **Cells**, v. 9, n. 2, p. 383, 7 fev. 2020.

PEREIRA, J. B. et al. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease. **Brain**, p. awab223, 14 jul. 2021.

PEREIRA, M. D.; KSIAZEK, K.; MENEZES, R. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases and Ageing. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2012, p. e796360, 5 nov. 2012.

PRETORIUS, E. et al. Oxidation inhibits iron-induced blood coagulation. **Current Drug Targets**, v. 14, n. 1, p. 13–19, 1 jan. 2013.

QIN, C. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 762–768, 28 jul. 2020.

RAWAT, C. et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: future therapeutic strategies for epilepsy management. **Journal of Neuroinflammation**, v. 16, n. 1, p. 197, dez. 2019.

RICKE-HOCH, M. et al. Impaired immune response mediated by prostaglandin E2 promotes severe COVID-19 disease. **PLOS ONE**, v. 16, n. 8, p. e0255335, 4 ago. 2021.

RITCHIE, H. et al. **Coronavirus Pandemic (COVID-19) Our World in Data**, 2022. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus#coronavirus-country-profiles>. Acesso em: 30 nov. 2022

RODRIGUES-AMORIM, D. et al. Plasma β -III tubulin, neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein are associated with neurodegeneration and progression in schizophrenia. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 14271, dez. 2020.

ROHER, A. E. et al. Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 5, n. 1, p. 18–29, jan. 2009.

ROSENKRANZ, M. A. et al. Neuroimaging and biomarker evidence of neurodegeneration in asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, p. S0091674921013968, set. 2021.

SAHEB SHARIF-ASKARI, N. et al. Upregulation of oxidative stress gene markers during SARS-COV-2 viral infection. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 172, p. 688–698, ago. 2021.

SALES, K. J.; GRANT, V.; JABBOUR, H. N. Prostaglandin E2 and F2 α activate the FP receptor and up-regulate cyclooxygenase-2 expression via the cyclic AMP response element. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 285, n. 1–2, p. 51–61, mar. 2008.

SANG, N. Postsynaptically Synthesized Prostaglandin E2 (PGE2) Modulates Hippocampal Synaptic Transmission via a Presynaptic PGE2 EP2 Receptor. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 43, p. 9858–9870, 26 out. 2005.

SARASTE, M. et al. Increased serum glial fibrillary acidic protein associates with microstructural white matter damage in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 50, p. 102810, maio 2021.

SCAFFIDI, P.; MISTELI, T.; BIANCHI, M. E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. **Nature**, v. 418, n. 6894, p. 191–195, 11 jul. 2002.

SCHINDLER, P. et al. Serum GFAP and NfL as disease severity and prognostic biomarkers in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. **Journal of Neuroinflammation**, v. 18, n. 1, p. 105, dez. 2021.

SCHULZ, I. et al. Systematic Assessment of 10 Biomarker Candidates Focusing on α -Synuclein-Related Disorders. **Movement Disorders**, p. mds.28738, 7 ago. 2021.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SERGIPE. BOLETIM COVID-19. 2023. Disponível em: <https://todoscontraocorona.net.br/>. Acesso em: 17 jan. 2023.

SETHI, R. et al. Neurobiology and Therapeutic Potential of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors for Inflammation in Neuropsychiatric Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, p. 605, 4 set. 2019.

SHARMA, H. S. et al. Neuroprotective effects of a potent bradykinin B2 receptor antagonist HOE-140 on microvascular permeability, blood flow disturbances, edema formation, cell injury and nitric oxide synthase upregulation following trauma to the spinal cord. Em: **International Review of Neurobiology**. [s.l.] Elsevier, 2019. v. 146p. 103–152.

SIMANI, L.; ELMI, M.; ASADOLLAHI, M. Serum GFAP level: A novel adjunctive diagnostic test in differentiate epileptic seizures from psychogenic attacks. **Seizure**, v. 61, p. 41–44, out. 2018.

- SIMRÉN, J. et al. The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 17, n. 7, p. 1145–1156, jul. 2021.
- STEFANOU, M.-I. et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 13, p. 20406223221076890, 17 fev. 2022.
- STEINACKER, P. et al. Glial fibrillary acidic protein as blood biomarker for differential diagnosis and severity of major depressive disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v. 144, p. 54–58, dez. 2021.
- STORONI, M. et al. Serum GFAP levels in optic neuropathies. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 317, n. 1–2, p. 117–122, jun. 2012.
- SU, W. et al. Correlational study of the serum levels of the glial fibrillary acidic protein and neurofilament proteins in Parkinson's disease patients. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 114, n. 4, p. 372–375, 2012.
- SUHAIL, S. et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. **The Protein Journal**, v. 39, n. 6, p. 644–656, dez. 2020.
- SUN, M. et al. A candidate biomarker of glial fibrillary acidic protein in CSF and blood in differentiating multiple sclerosis and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 51, p. 102870, jun. 2021.
- SUNGNACK, W. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine**, v. 26, n. 5, p. 681–687, maio 2020.
- TAGUCHI, A. et al. Blockade of RAGE–amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases. **Nature**, v. 405, n. 6784, p. 354–360, maio 2000.
- TANG, Y. et al. Regulation of Posttranslational Modifications of HMGB1 During Immune Responses. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 24, n. 12, p. 620–634, 20 abr. 2016.
- TEISSIER, T.; BOULANGER, É. The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is an important pattern recognition receptor (PRR) for inflammaging. **Biogerontology**, v. 20, n. 3, p. 279–301, jun. 2019.
- TEKABE, Y. High Expression of RAGE and HMGB1 in Lung Tissue of Decedents with COVID-19 and Diabetes. **International Journal of Pathology and Clinical Research**, v. 8, n. 1, p. 123, 7 fev. 2022.
- TICHY, J. et al. Prospective evaluation of serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) as a diagnostic marker for glioblastoma. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 126, n. 2, p. 361–369, 1 jan. 2016.
- TRIOLO, D. et al. Vimentin regulates peripheral nerve myelination. **Development**, v. 139, n. 7, p. 1359–1367, 1 abr. 2012.

TSANG, N. N. Y. et al. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 9, p. 1233–1245, set. 2021.

VAN DE VEERDONK, F. L. et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. **eLife**, v. 9, p. e57555, 27 abr. 2020.

VASCONCELLOS, L. R. C. et al. Protein aggregation as a cellular response to oxidative stress induced by heme and iron. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 47, p. E7474–E7482, 22 nov. 2016.

VERKHRATSKY, A.; NEDERGAARD, M. Physiology of Astroglia. **Physiological Reviews**, v. 98, n. 1, p. 239–389, 1 jan. 2018.

VIRHAMMAR, J. et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in COVID-19 and associated with neurological symptoms and disease severity. **European journal of neurology**, dez. 2020.

VON BARTHELD, C. S.; BAHNEY, J.; HERCULANO-HOUZEL, S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting: Quantifying neurons and glia in human brain. **Journal of Comparative Neurology**, v. 524, n. 18, p. 3865–3895, 15 dez. 2016.

WANG, H. et al. Synaptic and vascular associations of neurons containing cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase in rat somatosensory cortex. **Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)**, v. 15, n. 8, p. 1250–1260, ago. 2005.

WANG, J. et al. Serum levels of Glial fibrillary acidic protein in Chinese children with autism spectrum disorders. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 57, n. 1, p. 41–45, abr. 2017.

WANG, K. et al. **SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein**. [s.l.] Microbiology, 14 mar. 2020a. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.14.988345>. Acesso em: 16 maio. 2022.

WANG, X. et al. RAGE Silencing Ameliorates Neuroinflammation by Inhibition of p38-NF- κ B Signaling Pathway in Mouse Model of Parkinson's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, p. 353, 29 abr. 2020b.

WELCOME, M. O. Neuroinflammation in CNS diseases: Molecular mechanisms and the therapeutic potential of plant derived bioactive molecules. **PharmaNutrition**, v. 11, p. 100176, mar. 2020a.

WELCOME, M. O. Cellular mechanisms and molecular signaling pathways in stress-induced anxiety, depression, and blood–brain barrier inflammation and leakage. **Inflammopharmacology**, v. 28, n. 3, p. 643–665, jun. 2020b.

WELCOME, M. O.; MASTORAKIS, N. E. Neuropathophysiology of coronavirus disease 2019: neuroinflammation and blood brain barrier disruption are critical pathophysiological processes that contribute to the clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection. **Inflammopharmacology**, v. 29, n. 4, p. 939–963, ago. 2021.

WHO, W. H. O. **A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus**, 2021. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/corrigendum-2021.1-post-covid-19-clinical-case-definition-2021-10-06-corr-2021-10-06-en.pdf?sfvrsn=1ebb697c_5. Acesso em: 17 jan. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2022a. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>. Acesso em: 17 jan. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2022b. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 30 nov. 2022.

XIA, S. et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 17, n. 7, p. 765–767, jul. 2020.

XU, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. 420–422, abr. 2020.

YAGAMI, T.; KOMA, H.; YAMAMOTO, Y. Pathophysiological Roles of Cyclooxygenases and Prostaglandins in the Central Nervous System. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 7, p. 4754–4771, 1 set. 2016.

YANG, H.; WANG, H.; ANDERSSON, U. Targeting Inflammation Driven by HMGB1. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 484, 20 mar. 2020.

YANG, Z.; WANG, K. K. W. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. **Trends in Neurosciences**, v. 38, n. 6, p. 364–374, jun. 2015.

YEO, C.; KAUSHAL, S.; YEO, D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 4, p. 335–337, abr. 2020.

ZAKI, A. M. et al. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814–1820, 8 nov. 2012.

ZEITLBERGER, A. M. et al. Plasma Markers of Neurodegeneration Are Raised in Friedreich's Ataxia. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, p. 366, 30 out. 2018.

ZHANG, X. et al. Association between RAGE variants and the susceptibility to atherosclerotic lesions in Chinese Han population. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 17, n. 3, p. 2019–2030, mar. 2019.

ZHANG, Z. et al. Human Traumatic Brain Injury Induces Autoantibody Response against Glial Fibrillary Acidic Protein and Its Breakdown Products. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e92698, 25 mar. 2014.

ZHAO, D. et al. A Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia With Other Pneumonias. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 756–761, 28 jul. 2020a.

ZHAO, H. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 5, p. 383–384, maio 2020b.

ZHOU, X.; HE, X.; REN, Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury. **Neural Regeneration Research**, v. 9, n. 20, p. 1787, 2014.

ZHOU, Y.; DANBOLT, N. C. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. **Journal of Neural Transmission**, v. 121, n. 8, p. 799–817, 2014.

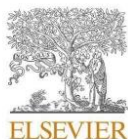
ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020.

ZHU, X. et al. CD147: A Novel Modulator of Inflammatory and Immune Disorders. **Current Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 19, p. 2138–2145, 31 abr. 2014.

ZOLTEWICZ, J. S. et al. Biomarkers Track Damage after Graded Injury Severity in a Rat Model of Penetrating Brain Injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 30, n. 13, p. 1161–1169, jul. 2013.

APÊNDICE A (ESTUDO 1)

International Immunopharmacology 107 (2022) 108624



Contents lists available at ScienceDirect

International Immunopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/intimp

Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: A valuable prognostic for neurological disease – A systematic review

Luana Heimfarth^{a,b}, Fabiolla Rocha Santos Passos^{a,b}, Brenda Souza Monteiro^a,
Adriano Antunes de Souza Araújo^{b,c}, Lucindo José Quintans Júnior^{a,b},
Jullyana de Souza Siqueira Quintans^{a,b,*}

^a Laboratory of Neurosciences and Pharmacological Assays (LANEF), Department of Physiology, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Brazil^b Health Sciences Graduate Program (PPGCS), Federal University of Sergipe, Aracaju-SE, Brazil^c Department of Pharmacy, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Blood

COVID-19

GFAP

Intermediate filament

Neurodegeneration

ABSTRACT

Astrocytes are the most abundant cell type in the human central nervous system, and they play an important role in the regulation of neuronal physiology. In neurological disorders, astrocyte disintegration leads to the release of glial fibrillary acidic protein (GFAP) from tissue into the bloodstream. Elevated serum levels of GFAP can serve as blood biomarkers, and a useful prognostic tool to facilitate the early diagnosis of several neurological diseases ranging from stroke to neurodegenerative disorders. This systematic review synthesizes studies published between January 2012 and September 2021 that used GFAP as a potential blood biomarker to detect neurological disorders. The following electronic databases were accessed: MEDLINE, Scopus, and Web of Science. In all the databases, the following search strategy was used: 'GFAP OR glial fibrillary acidic protein' AND 'neurological OR neurodegenerative' AND 'plasma' OR 'serum'. The initial search identified 1152 articles. After the exclusion criteria were applied, 48 publications that reported GFAP levels in neurological disorders were identified. A total of 16 different neurological disorders that have plasmatic GFAP levels as a possible biomarker for the disease were described in the articles, being: multiple sclerosis, frontotemporal lobar degeneration, Alzheimer's disease, Parkinson disease, COVID-19, epileptic seizures, Wilson Disease, diabetic ketoacidosis, schizophrenia, autism spectrum disorders, major depressive disorder, glioblastoma, spinal cord injury, asthma, neuromyelitis optica spectrum disorder and Friedreich's ataxia. Our review shows an association between GFAP levels and the disease being studied, suggesting that elevated GFAP levels are a potentially valuable diagnostic biomarker in the evaluation of different neurological diseases.

1. Introduction

Astrocytes are the most abundant cell type in the human central nervous system (CNS), representing by 20–40% of the total cells in the brain [1]. The cytoskeleton of this cell consists of characteristic intermediate filaments (IF), called glial filaments, in which acid glial fibrillar protein (GFAP) is the main protein. The protein's IF are a key component that ensure cellular integrity and the resilience of the astrocyte cytoskeleton, having a primary structural function, but also playing an important role in the regulation of neuronal physiology [2,3].

Thus, changes in the appearance of astrocytes are observed in a wide range of brain pathologies (for example, ischemia, epilepsy, infection,

neurodegenerative disease, brain cancer, axotomy, invasive lesion and exposure to toxins) [4]. Furthermore, the evolution of a specific intermediate filament protein for astrocytes suggests that the protein plays a critical role, and its marked upregulation in CNS injury indicates that one of these is in injury damage control [5]. The overexpression of GFAP and morphological changes are the most common reactive astrocytic markers [6].

GFAP is highly brain specific, as extracerebral sources of this protein have not been identified. As a consequence, blood levels of GFAP in healthy individuals are very low, typically not exceeding the lower detection limits of the tests used to identify it [7,8]. However, in neurological disorders astrocyte disintegration leads to blood biomarker

* Corresponding author at: Laboratory of Neuroscience and Pharmacological Assays (LANEF), Physiology Department, Federal University of Sergipe, Marechal Rondon Avenue, S/N, Rosa Elza, CEP: 49.000-100, São Cristóvão-SE, Brazil.

E-mail address: jullyanas@yahoo.com.br (J.S.S. Quintans).

<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108624>

Received 26 December 2021; Received in revised form 28 January 2022; Accepted 10 February 2022

1567-5769/© 2022 Published by Elsevier B.V.

10/01/23, 20:21

Rightslink® by Copyright Clearance Center



RightsLink



Home



Help ▾



Live Chat



Sign in



Create Account

**Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: A valuable prognostic for neurological disease – A systematic review****Author:**

Luana Heimfarth, Fabiolla Rocha Santos Passos, Brenda Souza Monteiro, Adriano Antunes de Souza Araújo, Lucindo José Quintans Júnior, Julliana de Souza Siqueira Quintans

Publication: International Immunopharmacology**Publisher:** Elsevier**Date:** June 2022

© 2022 Published by Elsevier B.V.

Journal Author Rights

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

BACK

CLOSE WINDOW

APÊNDICE B

Tabela 1. Dados demográficos dos estudos.

Autores, ano, país	Doença	N/sexo (F/M)		Idade mediana (anos)		Grupos
		Controles saudáveis (HC)	Pacientes	Controles saudáveis (HC)	Pacientes	
Abdelhak et al. (2019)/ Alemanha	Esclerose múltipla	-	71 (56/37)	-	49 (44-57)	Pacientes com PPMS
Abdelhak et al. (2018)/ Alemanha	Esclerose múltipla	20 (13/7)	80 (46/34)	44 (27-52)	42 (24-59)	RRMS- RRMS+ SPMS PPMS
Huss et al. (2020)/ Alemanha	Esclerose múltipla	20 (13/7)	86 (50/36)	44	43,5	RRMS PMS Controle
Högel et al. (2020)/ Finlândia	Esclerose múltipla	13 (9/4)	158 (112/46)	49,24 (25,43- 69,47)	50,2	RRMS SPMS Controle
Saraste et al. (2021)/ Finlândia	Esclerose múltipla	10 (7/3)	62 (45/17)	47,6	49,2 (43,7- 54.5)	HC e MS (dividido em baixo e alto GFAP)
Sharquie et al. (2020)/ Iraque	Esclerose múltipla	50 (32/18)	58 (28/30)	Idade 33,96±7,31 anos	Doença ativa 39,82±10,78; Doença inativa 34,22±8,98 anos	Pacientes RRMS: Ativo Inativo Controle
Chatterjee et al. (2021)/ Austrália	Doença de Alzheimer	67(48/19)	33(20/13)	77,78±5,56	79,00±5,44	Aβ+ e Aβ-

Cicognola et al. (2021)/ Suécia	Doença de Alzheimer	-	MCI A β -: 58 (32/26) MCI A β +: 21 (10/11) MCI-AD: 47 (35/12) MCI-outros A β : 25 (11/14) MCI-outros A β +: 9 (3/6)	-	MCI A β -: 69 (8) MCI A β +: 69 (6) MCI-AD: 76 (7) MCI-outros A β : 73 (7) MCI-outros A β +: 74 (6)	MCI A β + e A β -; MCI-AD A β + (progressão para demência por Alzheimer); MCI-outros A β + e A β - (progressão para demência devido a outra doença);
Elahi et al (2019)/ EUA	Doença de Alzheimer	33 (17/16)	63 (43/29)	72	70	EOAD LOAD Controle
Hendrix et al. (2021)/ EUA	Doença de Alzheimer	-	86 (40/46)	-	38,31 (9,47)	Adultos com síndrome de Down-Alzheimer
Oeck et al. (2019)/ Alemanha	Doença de Alzheimer	34 (9/25)	28 (19/9)	66 (57-74)	71 anos (67–78)	AD Controle
	Doença de Parkinson sem comprometimento cognitivo		11 (2/9)		73 anos (64–76)	PD Controle
	Demência frontotemporal		35 (15/20)		64 anos (56–71)	BvFTD Controle
	Demência da doença de Parkinson com corpos de Lewy		19 (5/14)		74 anos (70–76)	DLB/PDD Controle
Pereira et al. (2021)/ Suécia	Doença de Alzheimer	-	CU A β -: 217 (119/98) CU A β +: 71 (36/35) CI A β -: 63 (27/36) CI A β +: 78 (44/34) Não AD: 75 (25/50)	-	CU A β -: 63,8 (41,2–87,9) CU A β +: 72,1 (51,0–88,7) CI A β -: 67,9 (45,2–83,4)	CU A β -; CU A β +; CI A β -; CI A β +; não DA (outra doença demencial)

					CI A β +: 73,0 (53,7-93,3) Não AD: 73,5 (52,5–87,3)	
Rajan et al. (2020)/ EUA	Doença de Alzheimer	-	1.327 (764/563)	-	73,5 (6,4)	Africano americanos, Europeu americanos.
Simren et al. (2021)/ Alemanha	Doença de Alzheimer	99 (53/46)	MCI: 107 (56/51) AD: 103 (63/40)	73 (6,14)	MCI: 74,47 (5,89) AD: 76,35 (5,76)	CU; MCI (conversores e não-conversores); AD.
Benussi et al (2020) / Itália	Degeneração lobar frontotemporal	61 (13/48)	282 (153/128)	65,5 $\pm$ 12,3	68 (intervalo)	bvFTD avPPA svPPA CBS PSP
Heller et al. (2020)/Reino Unido	Afasia progressiva (Degeneração lobar frontotemporal)	36 (18/18) idade	28 (14/14)	65,65	65,50	Controle svPPA
Heller et al. (2020) / Reino Unido	Demência frontotemporal	183 (102/81)	286 (153 / 130)	43,8 (36,3-55,1)	55,02	Controle Pré-sintomático: C9orf72 GRN MAPA Sintomático: C9orf72 GRN MAPA
Su et al. (2012)/ China	Parkinson	29 (14/15)	23 (10/13)	68,48 $\pm$ 6,83	69,61 $\pm$ 5,76 anos	PD Controle
Elhady et al. (2021)/ Egito	Convulsões Epilépticas	30 (14/16)	30 (16/14)	7,07 $\pm$ 1,639	7,87 $\pm$ 2,77	Grupo de controle Crianças com início de epilepsia generalizada

						Crianças com início de epilepsia focal
Simani et al (2018)/ Irã	Crises epilépticas	19 (10/9)	63 (29/34)	29,26 ± 6,67	32	Grupo ES Grupo PNES Controle
Rodrigues-Amorim et al. (2020)/ Espanha	Esquizofrenia	40 (15/25)	42 (16/26)	44,96±14,95	41,10±14,41	Esquizofrenia Controle
Wang et al. (2017)/ China	Transtornos do espectro autista	75 (16/59)	75 (16/59)	idade 3,75	idade 3,75	TEA
Steinacker et al. (2021)/ Alemanha	Transtorno depressivo maior	16 (12/4)	MDD: 45 (29/16) SZ: 9 (5/4) PA: 11 (3/8)	45 (27-64)	MDD: 48 (19-69) SZ: 33 (23-56) PA: 48 (18-56)	HC; MDD; SZ e BP
Nett et al. (2014)/ EUA	Cetoacidose diabética	-	30 (16/14)	-	idade 11,3 ± 5,3 anos	Estudo piloto GCS <15.: GCS = 15 Controle
Lin et al. (2021) / China	Doença de Wilson	25 (14/11)	161 (48/46)	14–73	Idade Média: 25	Pacientes com manifestações neurológicas Manifestações hepáticas Controle
Zeitlberger et al. (2018)/ Reino Unido	Ataxia de Friedreich	13 (7/6)	33 (20/13)	37 (29,00–42,50)	34 (23,50–40,00)	Pacientes FRDA Controle
Pérez-Larraya et al. (2014)/ França	Glioblastoma	99 (66/33)	Glioblastoma: 111 (48/63) Tumores não gliais: 40 (18/22)	Idade 50 (21-77)	Glioblastoma Idade 61 (24-86) Tumores não gliais Idade 58 (20-83)	Pacientes com glioblastoma multiforme Controle

						Pacientes com tumores não gliais
Tichy et al. (2016)/ Alemanha	Glioblastoma	-	113 (54/59)	-	55	Glioblastoma Astrocitoma Metástases Meningioma Lesões inflamatórias ocupando espaço Adenoma hipofisário Linfoma não Hodgkin Craniofaringioma Ependimoma Schwannoma
Rosenkranz et al. (2021)/EUA	Asma	-	-	43,9 (25-66)	39,8 (18-73)	HC e asma
Aktas et al. (2021)/ Alemanha	Distúrbio do espectro da neuromielite óptica	85 (75/8)	Placebo 51 (45/6); Inebilizumabe 164 (149/15); RRMS 23 (14/9).	43 (20-72)	Placebo 43 (20-74); Inebilizumabe 43 (18-73); RRMS 44 (21-63).	HD; NMOSD (placebo e inebilizumab); RRMS.
Aly et al. (2021) / Alemanha	Distúrbio do espectro da neuromielite óptica	21(16/5)	NMOSD 16 (13/3) MS 21 (16/5)	42,0 ± 9,5	NMOSD 46,6 ± 10,0 MS 38,0 ± 11,4	HC; NMOSD; MS.
Storoni et al. (2014)/Reino Unido	Neuropatias ópticas	45 (22/23)	276 (203/73)	40 (18-50)	39 (14-69)	MSON ION RIO CRION UCON NMO RRMS Controle
Schindler et al. (2021)/ Alemanha	Distúrbio do espectro da neuromielite óptica	38 (31/7)	AQP4-IgG ⁺ : 33 (30/3)	42 (13)	AQP4-IgG ⁺ : 50 (14)	HC, AQP4-IgG ⁺ e MOG-IgG ⁺ a

			MOG-IgG ⁺ a : 160(10/6)		MOG-IgG ⁺ a : 46 (15)	
Watanabe et al. (2019)/ Suíça	Distúrbios do espectro da neuromielite óptica	49 (42/7)	33 (29/4)	49 (37-53)	48 (37-53)	NMOSD Controle (HC)
	Esclerose múltipla		49 (36/13)		39 (31-47)	EM Controle
Holmström et al. (2020)/ Suécia	Lesão medular crônica e deterioração neurológica	14 (7/7)	12 (4/8)	51 ± 14	50 ± 14	Ctrl-T Ctrl-R medula espinhal presa (TSC)
Leister et al. (2021)/ Alemanha	Lesão da medula espinal	41 (7/34)	38 (6/32)	52 (12,1)	49,5 (20,5)	HC e SCI
Xie et al. (2019)/China	Meningoencefalite inflamatória autoimune	-	1 paciente do sexo feminino Relato de caso	-	42	Meningoencefalite inflamatória autoimune
Rohlwink et al. (2017)/África do Sul	Meningite Tuberculosa Pediátrica	9 controles PTB 3,67 [min–max 1,25–11,83] 11 controles de filo gorduroso	44 (16/28)	(idade mediana, 2,8 [min–max 0,8–8] anos)	(idade mediana 3,3 [min–max 0,3–13,1]	Meningite tuberculosa
Aamodt et al. (2021)/ Noruega	COVID-19	-	47 (13/34)	-	60,3 (27-93)	Pacientes sobreviventes e não sobreviventes
Cooper et al. (2020)/ Canadá	COVID-19	19 (10/9) Controles de UTI	27 (9/18)	64 (33-75).	70 (54-76)	COVID-19 Controles de UTI

De Lourenço et al. (2021) / Itália	COVID-19	-	104 (40/64)	-	57,8 (48,5–67)	Vivo/morto e UTI e não UTI
Frithiof et al. (2021)/ Suécia	COVID-19	10 Pacientes de UTI não COVID-19	111 UTI COVID-19 não CIN/CIM = 100 (26/74) UTI COVID-19 CIN/CIM = 11 (0/11)		UTI COVID-19 não CIN/CIM = 61 (51-73) UTI COVID-19 CIN/CIM = 64 (55–70)	Pacientes de UTI não COVID-19 UTI COVID-19 não CIN/CIM = UTI COVID-19 CIN/CIM
Kanberg et al. (2020)/ Suécia	COVID 19	33 (16/17)	47 (15/32) :	67,0 (42,3-77,8)	60.36667	Leve Moderado Grave Controle
Kanberg et al. (2021)/ Suécia	COVID-19	51 (38/13)	Leve: 24 (14/10) Moderado: 28 (8/20) Grave: 48 (10/38)	55 (44-63)	Leve: 55 (41-60) Moderado: 55 (52–64) Grave: 58 (50-67)	HC; pacientes com COVID-19 leve, moderado e grave
Paterson et al. (2021)/ Reino Unido	COVID-19	24 (19/5)	COVID-neurológico: 34 (16/18) Hospitalizados por COVID: 51 (39/12) COVID-não hospitalizado: 29 (16/13)	68 (66-71)	COVID-neurológico: 45,5 (38-58) Hospitalizados por COVID: 57 (50-65) COVID-não hospitalizado: 43 (38-52)	HC; COVID-neurológico; hospitalizado por COVID; COVID-não hospitalizado.
Virhammar et al. (2020)/ Suécia	COVID-19		19		64 (34-76)	Pacientes com COVID-19
Schulz et al. (2021) / Alemanha	Distúrbios relacionados à α -sinucleína	20 (6/14)	PSP: 38 (13/25) CBS: 16 (8/8) AD: 11 (5/6) FTD/ALS: 15 (5/10)	68,75 (6,38)	PSP: 69,32 (6,57) CBS: 69,25 (5,6) AD: 74,27 (4,64)	HC; DP; MSA; DLB; PSP; CBS; AD e FTD/ALS

			DLB: 45 (14/31) MSA: 17 (4/13) DP: 151 (51/100)		FTD/ALS: 70,80 (5,58) DLB: 70,51 (6,51) MSA: 66,47 (10,02) DP: 69,36 (9,55)	
Mayer et al. (2013)/ Alemanha	Doenças Neurológicas	-	331 (179/152)	-	51,6 ± 18 anos (Várias doenças)	Pacientes com diferentes doenças neurológicas

AD, Doença de Alzheimer; TEA, transtornos do espectro do autismo; AQP4-IgG+, imunoglobulina G de aquaporina-4 positiva; ASRD, distúrbios relacionados à α -sinucleína; avPPA, variante agramática da afasia progressiva primária; TB, transtorno bipolar; bvFTD, variante comportamental da demência frontotemporal; bvFTD, demência frontotemporal; C9orf72, quadro de leitura aberto do cromossomo 9 72; CBS, síndrome corticobasal; IC, comprometimento cognitivo; UC, deficiência cognitiva; PSP, paralisia supranuclear progressiva; CIM, miopatia da doença crítica NIC, neuropatia da doença crítica; CRION, neuropatias ópticas isoladas recidivantes crônicas; DLB/PDD, demência da doença de Parkinson com corpos de Lewy; EDSS, Escala Expandida do Estado de Incapacidade; EOAD, doença de Alzheimer de início precoce; DLFT, degeneração lobar frontotemporal; FRDA, ataxia de Friedreich; GBM, Glioblastoma multiforme; GRN, mutação genética autossômica dominante na progranulina; GCS, escala de coma de Glasgow; HC, controle saudável; HD, doadores saudáveis; ION, neurite óptica isolada, LOAD, doença de Alzheimer de início tardio; MAPT, proteína tau associada a microtúbulos; CCL, comprometimento cognitivo leve; TDM, transtorno depressivo maior; MOG-IgG+a, glicoproteína de oligodendrócitos de mielina IgG-positivo; EM, Esclerose múltipla; MSA, atrofia de múltiplos sistemas; MSON, neurite óptica de esclerose múltipla, NMO, neuromielite óptica, DP, doença de Parkinson sem comprometimento cognitivo; TPM, pacientes com esclerose múltipla progressiva; CNEP, crise não epilética psicogênica; PPMS, esclerose múltipla progressiva primária; RION, neurite óptica isolada recidivante, EMRR, esclerose múltipla remitente recorrente; EMRR+, esclerose múltipla recorrente-remitente durante exacerbação aguda, SCI, lesão medular; sCJD, Doença de Creutzfeldt-Jakob Esporádica; ES, crise epilética, EMSP, esclerose múltipla secundária progressiva, svPPA, variante semântica da afasia progressiva primária; UCON, neurite óptica atípica, WD-HM, doença de Wilson com manifestações hepáticas; WD-NM, doença de Wilson com manifestações neurológicas.

APÊNDICE C

Tabela 2. Estudos clínicos que avaliaram os níveis séricos de GFAP como biomarcador neurológico.

Autores, ano	Doença	Tempo entre o início da doença e a coleta da amostra	Níveis de GFAP	Resultado	Prognóstico ou gravidade
Abdelhak et al., (2019)	Esclerose múltipla	4,5 anos de doença	126,0 pg/mL	A correlação positiva entre o soro GFAP com a gravidade clínica da doença.	SIM
Abdelhak et al., (2018)	Esclerose múltipla	EMRR-: 61 meses (6-86) EMRR+: 6 meses (1-15) SPMS: 294 meses (276-420) PPMS: 60 meses (40-216)	RRMS- = 113,5 pg/mL RRMS+ = 78,2 pg/mL SPMS = 145,9 pg/mL PPMS = 130,5 pg/mL	Correlações entre GFAP e gravidade da doença podem indicar um possível papel dos astrócitos na morte neuroaxonal na esclerose múltipla	SIM
Huss et al., (2020)	Esclerose múltipla	Inclusão	RRMS = 107 (74-141) pg/mL TPM = 131 (98,6-224) pg/mL Controle = 92,3 (57,2-140) pg/mL	Os marcadores gliais GFAP são uma leitura adequada para progressão da doença e resposta à terapia em pacientes com TPM.	SIM
Högel et al., (2020)	Esclerose múltipla	Inclusão	Controle = 69,08 (42,23-136,98)pg/mL; pacientes = 98,68 (28,55–508,50)pg/mL	O nível sérico de GFAP está relacionado com a progressão da doença na esclerose múltipla e pode potencialmente servir como um biomarcador facilmente mensurável da patologia do SNC relacionada à progressão da doença.	SIM

Saraste et al., (2021)	Esclerose múltipla	Admissão	Pacientes RRMS: Ativo = 6,47±3,39 Inativo = 5,33±2,82 Controle = 1,89±1,21	Níveis séricos aumentados de GFAP associados a microdanos mensuráveis por DTI no NAWM na esclerose múltipla. O trabalho sugere o uso de GFAP sérico como biomarcador para astrocitopatia relacionada à patologia da EM e dano difuso da substância branca relacionado.	SIM
Sharquie et al., (2020)	Esclerose múltipla	Duração da doença 13,7 (10,1-20,0)	GFAP (baixo)= 68,39 (61,5-84,5) GFAP (alta) = 129,4 (109,8-173,9)	GFAP sérico como biomarcador para astrocitopatia associada à doença MS e dano difuso da substância branca. O nível sérico pode estar correlacionado com o estado de remissão ou exacerbação.	SIM
Chatterjee et al., (2021)	Doença de Alzheimer	-	(Aβ-) = 151,42 ± 58,49 pg/mL.: em queixosos de memória subjetiva = 152,73 ± 58,18 e não em queixosos de memória subjetiva = 146,83 ± 61,58 (Aβ+) = 124,88: queixosos de memória subjetiva = 252,22 ± 137,75 e queixosos de memória não subjetiva = 202,28 ± 63,81	Os níveis plasmáticos de GFAP estão aumentados em idosos cognitivamente normais em risco de DA. As observações do presente estudo destacam o potencial do GFAP no plasma para contribuir como um possível biomarcador sanguíneo na DA.	NÃO
Cicognola et al., (2021)	Doença de Alzheimer	Basal e após uma média de 4,7 anos	Linha de base/acompanhamento MCI A β -: 36/43 pg/mL MCI A β +: 46/65 pg/mL MCI-AD: 67/94 pg/mL MCI-outros A β -: 42/67 pg/mL MCI-outros A β +: 52/78 pg/mL	A concentração de GFAP está relacionada ao desenvolvimento de demência.	SIM

Elahi et al., (2020)	Doença de Alzheimer	-	GFAP foi maior em ambos os grupos AD em comparação com os controles, com um tamanho de efeito maior em AD de início precoce (d de Cohen = 1,6, P = 0,006) do que AD de início tardio (d de Cohen = 0,98, P = 0,003).	As proteínas estruturais refletem estados degenerativos neurais e gliais, incluindo uma associação significativa com o estado funcional na DA de início precoce, com associações mais fracas aos resultados cognitivos e de imagem.	-
Hendrix et al., (2021)	Doença de Alzheimer	Apenas basal	100,37 pg/mL	Os níveis de GFAP começam a aumentar a partir dos 40 anos	NÃO
Oeck et al. (2018)	Doença de Alzheimer	Admissão Duração da doença: 26 meses (20-38)	DA: 376 pg/mL Controles: 157 pg/mL)	A sensibilidade e especificidade do GFAP sérico para AD <i>versus</i> bvFTD foi de 89% e 79% e pode ser o primeiro biomarcador sanguíneo no diagnóstico diferencial de AD e bvFTD.	
	Doença de Parkinson sem comprometimento cognitivo	Admissão Duração da doença: 108 meses (60-204)	PD: 186 pg/mL Controles: 157 pg/mL		
	Demência frontotemporal	Admissão Duração da doença: 36 meses (12-48)	bvFTD: 211 pg/mL Controles: 157 pg/mL		
	Demência da doença de Parkinson com corpos de Lewy	Admissão Duração da doença: 60 meses (24-168)	DLB/PDD: 343 pg/mL Controles: 157 pg/mL		
Pereira et al., (2021)	Doença de Alzheimer	Apenas basal	CU A β -: 179,6 pg/mL CU A β +: 252,1 pg/mL CI A β -: 166,9 pg/mL CI A β +: 262,6 pg/mL Não AD: 241,7 pg/mL	O GFAP está relacionado ao acúmulo de A β e declínio cognitivo, sendo um marcador útil para diagnóstico em estágio inicial e avaliação da eficácia do medicamento.	SIM
Rajan et al., (2020)	Doença de Alzheimer	Durante um período de 16 anos	237 pg/mL (166–347)	O GFAP sérico prediz o desenvolvimento de DA esporádica e declínio cognitivo, e alteração nas características estruturais do cérebro.	SIM

				GFAP é útil como triagem e biomarcadores preditivos para DA, bem como na captura da patogênese da demência de Alzheimer.	
Simren et al., (2021)	Doença de Alzheimer	Basal e acompanhamento por 3 anos (coleta anual)	Basal: CU: 125,23 pg/mL MCI: 147,81 pg/mL DA: 219,04 pg/mL	Níveis elevados de GFAP foram encontrados em pacientes com demência, mas não foi relacionado à perda cognitiva e não se alterou na avaliação longitudinal.	NÃO
Benussi et al., (2020)	Degeneração lobar frontotemporal	Por diagnóstico clínico	bvFTD: 327,6 ± 19,4 pg/mL avPPA: 441,4 ± 42,4 pg/mL svPPA: 320,8 ± 48 pg/mL CBS: 291,9 ± 30,4 pg/mL PSP: 219,1 ± 22,8 pg/mL HC: 183,1 ± 12,0 pg/mL	A GFAP sérica é maior em DLFT, correlaciona-se com déficits cognitivos e GABAérgicos e, portanto, mostra-se promissor como biomarcador de gravidade da doença em DLFT.	SIM
Heller et al., (2020)	Afasia progressiva (Degeneração lobar frontotemporal)	Admissão	svPPA = 148,33 (109,63–197,42) pg/mL Controle = 109,10 (83,21–136,26)	GFAP pode identificar a extensão da gravidade da doença de svPPA.	SIM
Heller et al., (2020)	Frontotemporal demência	C9orf72 5,6 anos GRN 2,6 anos MAPT 4,3 anos de doença	Controle = 105,8 (80,4–146,1) Pré-sintomático: C9orf72 = 116,1 (88,3–180,0) pg/mL GRN = 113,4 (80,5–168,1) pg/mL MAPT = 89,1 (70,9–151,0) pg/mL Sintomático: C9orf72 = 165,7 (124,8–245,3)pg/mL GRN = 272,2 (211,5–417,8)	GFAP pode ser um importante marcador de proximidade ao início e útil para futuros ensaios de prevenção terapêutica	

			MAPT = 123,3 (85,2–206,7)		
Su et al., (2012)	Parkinson	15 dias após o início da doença.	PD= 1,628±0,104 Controle = 0,025 ±0,003	Os níveis de GFAP nos grupos de doença de Parkinson e infarto cerebral agudo foram significativamente maiores do que os dos grupos de controle normal. Os níveis séricos de GFAP estão correlacionados apenas com a lesão neuronal em um momento específico e não aumentam com o acúmulo de lesões.	NÃO
Elhady et al., (2021)	Convulsões Epilépticas	3,6 ± 0,932 anos de início da epilepsia	Generalizado = 21,433 ± 6,366 ng/ml; Focal = 14,744 ± 6,026 ng/ml Controle = 7,060 ± 3,301	A expressão circulante de GFAP está elevada em crianças com epilepsia, especialmente naquelas com crises ativas.	SIM
Simani et al., (2018)	Crises epilépticas	Duração da doença Grupo ES 14,13 ± 10,89 Grupo PNES 5,65 ± 1,56	Grupo ES = 3,69 ± 1,64 ng/ml Grupo PNES = 2,84 ± 0,84 pg/mL Grupo Controle = 2,62 ± 0,46 ng/ml	Os níveis séricos de GFAP pós-convulsões podem ser usados para entender o mecanismo subjacente das convulsões. Os níveis séricos de GFAP pós-convulsões podem atuar como um teste diagnóstico adjuvante na diferenciação de ES de CNEP.	SIM
Rodrigues-Amorim et al., (2020)	Esquizofrenia	Duração da doença (anos) 11,95±10,58	Os resultados revelaram que os níveis dessas proteínas estavam aumentados na esquizofrenia grupo comparado ao grupo controle (p < 0,05).	As proteínas GFAP podem ser potenciais biomarcadores de neurodegeneração e progressão na Esquizofrenia.	SIM

Wang et al., (2017)	Transtornos do espectro autista	Tempo todo	ASD = $1,71 \pm 0,53$ ng/ml Controle = $0,99 \pm 0,25$ ng/ml	Os níveis séricos de GFAP podem estar associados à gravidade do TEA, sugerindo que níveis séricos aumentados de GFAP podem estar implicados na fisiopatologia do autismo.	SIM
Steinacker et al., (2021)	Transtorno depressivo maior	Apenas basal	HC: 147 pg/mL MDD: 211 pg/mL SZ: 127 pg/mL PA: 125 pg/mL	Os níveis de GFAP estão relacionados ao diagnóstico e gravidade do MDD.	SIM
Nett et al., (2014)	Cetoacidose diabética	As amostras foram coletadas durante as fases aguda e convalescente da cetoacidose diabética. (Consentimento, 12 horas e 24 horas após o início do tratamento).	Com consentimento GCS <15.: $0,6 \pm 1,4$ pg/mL/ GCS = 15.: $13,0 \pm 18,3$ pg/mL; 12 h após o início da insulina GCS <15.: $0,7 \pm 1,7$ pg/mL GCS = 15.: $12,1 \pm 20,1$ pg/mL; 24 horas após o início da insulina GCS <15.: 0 GCS = 15.: $2,7 \pm 4,9$ pg/mL	GFAP é um biomarcador potencialmente importante na fisiopatologia da disfunção do SNC e/ou possíveis danos na cetoacidose diabética.	-
Lin et al. (2020)	Doença de Wilson	-	WD-NM = [143,87 (110,87–183,05) pg/mL] WD-HM = [107,50 (80,07–128,00) pg/mL; Controle = [86,85 (71,84-109,47) pg/mL	Plasma GFAP pode servir como um biomarcador para distinguir diferentes subtipos da doença de Wilson. Os níveis plasmáticos de GFAP não foram correlacionados com a gravidade da doença.	NÃO
Zeitlberger et al. (2018)	Ataxia de Friedreich	Admissão	Pacientes FRDA = 99,00 (76,50–149,00) pg/mL Controles = 59,50 (49,75-86,88) pg/mL	Os níveis de GFAP estão aumentados em FRDA, potencialmente refletindo degeneração neuronal em curso e ativação glial. Os níveis de GFAP foram associados principalmente com a idade e não com a duração da doença	NÃO

Pérez-Larraya et al. (2014)	Glioblastoma	Imediatamente antes da cirurgia	Pacientes GBM = 0,17 ng/mL 60,53 ng/mL controles saudáveis = 0,01 ng/mL 60,02 ng/mL cérebro não glial pacientes com tumores = 0,0 ng/mL 60,0 ng/mL	A GFAP no sangue é significativamente maior em pacientes com GBM em comparação com controles saudáveis e permitiu a diferenciação de pacientes com GBM daqueles com tumores cerebrais não gliais.	NÃO
Tichy et al., (2016)	Glioblastoma	Uma única amostra de soro foi coletada de cada paciente por meio de de uma punção venosa, antes de qualquer diagnóstico invasivo ou procedimento terapêutico (ou seja, biópsia estereotáxica, cirurgia).	Glioblastoma = 0,23 [0,34] ug/L Astrocitoma Grau I = nd Grau II = 0,01 [0,01] ug/L Grau III = 0,04 [0,07] ug/L Metástases = 0,04 [0,06] ug/L Meningioma = nd Lesões inflamatórias ocupando espaço = 0,03 [0,04] ug/L Adenoma pituitário = nd Linfoma não Hodgkin = 0,25 [0,37] ug/L Craniofaringioma = nd; Ependimoma = nd Schwannoma = sd	A GFAP está aumentada no soro de pacientes com GBM em comparação com outras entidades tumorais e significativamente associada a uma expressão intratumoral mais forte de GFAP.	NÃO
Rosenkranz et al., (2021)	Asma	Apenas basal	-	GFAP está relacionado com a gravidade da asma.	SIM
Aktas et al., (2021)	Distúrbio do espectro da neuromielite óptica	Dia 1 (linha de base), 15, 29, 57, 85, 113, 155 e 197.	Basal: NMOSD : 128,3 pg/mL HC : 1,3 pg/mL	O GFAP está relacionado ao risco de ataque, gravidade da doença e efeitos do tratamento.	SIM

Aly et al., (2021)	Transtorno do espectro da neuromielite óptica (NMOSD)	-	-	A GFAP está relacionada à perda de vasos, aumento da zona avascular foveal e menor espessura foveal.	NÃO
Storoni et al., (2012)	Neuropatias ópticas	Admissão	NMO = 4,83 pg/mL MSON = 1,5 pg/mL UCON = 1,92 pg/mL ION = 0,0 ng/mL RION = 1,3 pg/mL CRION = 2,2 pg/mL coorte de controle = 3,6 pg/mL	Os níveis séricos medianos de GFAP foram significativamente elevados em pacientes com NMO em comparação com MSON, UCON, ION, RION e CRION. Os níveis séricos de GFAP na coorte de controle não foram significativamente diferentes de NMO. O GFAP sérico tem valor diagnóstico limitado para diagnóstico diferencial entre neurite óptica no contexto de NMO e outras neuropatias ópticas.	NÃO
Schindler et al., (2021)	Transtorno do espectro da neuromielite óptica (NMOSD)	Basal e acompanhamento de 12 a 14 meses	Basal: HC: 67,7 pg/mL AQP4-IgG⁺: 109,2 pg/mL MOG-IgG⁺: 81,1 pg/mL	Níveis mais altos de GFAP estão relacionados à incapacidade clínica e menor tempo para novos ataques em pacientes com AQP4-IgG + NMOSD.	SIM
Watanabe et al., (2019)	Distúrbios do espectro da neuromielite óptica	5,6 (0,6–11,9)	NMOSD = 207,7 (IQR 117,7–433,7) pg/mL HC = 97,2 (IQR 77,9–141,4)	Nos casos de NMOSD, o sGFAP foi associado ao escore EDSS, enquanto o sGFAP também predisser a presença de recaídas recentes.	-
	Esclerose múltipla	7,2 (2,5–14,6)	MS = 121,1 (89,6-201,0) pg/mL HC = 97,2 (IQR 77,9–141,4)	Nos casos de MS, sGFAP foi associado ao escore EDSS. sGFAP é provavelmente um bom biomarcador de atividade e incapacidade da doença.	-
Holmström et al., (2020)	Lesão medular crônica e deterioração neurológica	-	TSC= (mediana 38,3, intervalo 1,7–208,2 pg/mL)	Os níveis plasmáticos de GFAP não diferiram entre o grupo de medula espinhal presa e o grupo de controle.	NÃO

			Ctrl-T = (mediana 80,8, intervalo 7,2-348,6 pg/mL) Ctrl-R = (mediana 73,8, intervalo 19,6–93,5 pg/mL)	Os níveis de biomarcadores GFAP foram maiores no LCR do que no plasma. Os níveis de GFAP no LCR podem refletir a formação contínua de cicatrizes e lesão neuronal potencialmente responsável pela deterioração neurológica progressiva.	
Leister et al., (2021)	Lesão da medula espinhal (SCI)	1-4 dias após a lesão	HC: 36,3 pg/mL SCI: 9225,02 pg/mL	GFAP pode ser usado como diagnóstico em fases iniciais da lesão e como marcador de gravidade.	SIM
Xie et al., (2019)	Meningoencefalite inflamatória autoimune	Admissão	Nenhum	Soro e LCR foram negativos para anticorpos específicos para GFAP e todos os outros autoanticorpos testados.	NÃO
Rohlwink et al., (2017)	Meningite Tuberculosa Pediátrica	-	-	Os valores séricos de GFAP não foram maiores nos casos do que nos controles. Marcadores neurológicos ou inflamatórios não foram elevados no soro.	NÃO
Aamodt et al., (2021)	COVID-19	As amostras foram coletadas no dia da internação dias 2-5 e dias 7-10 durante a hospitalização (para pacientes que permaneceram internados por mais tempo, mais amostras foram coletadas)	Admissão: 286,4 pg/mL	A GFAP foi significativamente relacionada à mortalidade ($p=0,02$).	SIM
Cooper et al., (2020)	COVID-19	Amostras diárias de sangue arterial foram obtidas dos dias 1 a 10, 14 e 21 após a admissão na UTI	COVID-19 = 272 pg/mL [150–555 pg/mL] Controles UTI = 118 pg/mL [78,5–168 pg/mL] controle	A proteína ácida fibrilar glial plasmática é duas vezes maior em pacientes com COVID-19 crítica em comparação com controles de UTI.	SIM
De Lourenço et al., (2021)	COVID-19	As amostras foram coletadas no dia da internação	197,7 pg/mL	Os níveis de GFAP estão relacionados a resultados fatais.	SIM

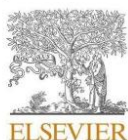
Frithiof et al., (2021)	COVID-19	Amostras de plasma foram coletadas em diferentes momentos no Enfermaria de UTI, precocemente (<9 dias da admissão) e em estágio posterior (> 11 dias a partir da admissão).	-	Pacientes com COVID-19 que mais tarde desenvolveram NIC/CIM tiveram GFAP significativamente maior na fase inicial do atendimento na UTI, sugerindo seu potencial como biomarcadores preditivos para NIC/CIM. Houve correlação significativa com o escore de amplitude motora combinada (AMC).	-
Kanberg et al., (2020)	COVID-19	Na apresentação dos sintomas e novamente em um subconjunto após uma média de 11,4 dias	Leve = 90,5 (53,5-139) Moderado = 204 (158–341) Grave = 206 (106–308) Controle = 141 (108-207) pg/mL	As medições de GFAP estão associadas à ativação/lesão astrocitária e podem ser uma característica comum em estágios moderados e graves de COVID-19.	SIM
Kanberg et al., (2021)	COVID-19	As amostras foram coletadas no dia da internação; Para pacientes ambulatoriais, a amostra foi coletada na fase aguda. Acompanhamento de 30-70 dias e 6 meses.	HC : 129 pg/mL Leve : 135 pg/mL Moderado : 178 pg/mL Grave : 232 pg/mL	Os níveis de GFAP aumentaram nos grupos com doença moderada e grave apenas na fase aguda, na amostra de acompanhamento não foram encontradas diferenças.	SIM
Paterson et al., (2021)	COVID-19	10-33 dias após o início dos sintomas	COVID-neurológico “central” : 112 pg/mL COVID-neurológico “periférico” : 110 pg/mL Hospitalizado por COVID : 125,8 pg/mL	Os níveis de GFAP foram elevados em pacientes nos grupos neurológico e hospitalizado com COVID em comparação com o grupo não hospitalizado com COVID. No entanto, nenhuma associação foi encontrada entre os níveis séricos de GFAP e os resultados da doença.	SIM
Virhammar et al., (2020)	COVID-19	-	152 (89-384) pg/L	A GFAP não se correlacionou com a Escala de Coma de Glasgow no momento da punção lombar, porém a pior Escala de Coma de Glasgow correlacionou-se com a GFAP.	-

Os autores observaram uma forte correlação entre os níveis de GFAP no plasma e no LCR, sugerindo que os níveis plasmáticos desses biomarcadores são paralelos aos níveis de LCR em pacientes com COVID-19.					
Schulz et al., (2021)	α -sinucleína (ASRD)	Apenas basal	HC: 174,85 pg/mL PSP: 243,18 pg/mL CBS: 290,42 pg/mL DA: 376,15 pg/mL FTD/ALS: 183,12 pg/mL DLB: 327,6 pg/mL MSA: 231,81 pg/mL PD: 242,78 pg/mL	GFAP é um possível marcador para o diagnóstico de DLB.	NÃO
Mayer et al., (2013)	Doenças Neurológicas	Durante a internação	-	A maioria das doenças neurológicas agudas e crônicas, incluindo imitações típicas de acidente vascular cerebral, não estão relacionadas com níveis detectáveis de GFAP na corrente sanguínea.	NÃO

AD, Doença de Alzheimer; TEA, transtornos do espectro do autismo; AQP4-IgG+, imunoglobulina G de aquaporina-4 positiva; ASRD, distúrbios relacionados à α -sinucleína; avPPA, variante agramática da afasia progressiva primária; TB, transtorno bipolar; bvFTD, variante comportamental da demência frontotemporal; bvFTD, demência frontotemporal; C9orf72, quadro de leitura aberto do cromossomo 9 72; CBS, síndrome corticobasal; IC, comprometimento cognitivo; UC, deficiência cognitiva; PSP, paralisia supranuclear progressiva; CIM, miopatia da doença crítica NIC, neuropatia da doença crítica; CRION, neuropatias ópticas isoladas recidivantes crônicas; DLB/PDD, demência da doença de Parkinson com corpos de Lewy; EDSS, Escala Expandida do Estado de Incapacidade; EOAD, doença de Alzheimer de início precoce; DLFT, degeneração lobar frontotemporal; FRDA, ataxia de Friedreich; GBM, Glioblastoma multiforme; GRN, mutação genética autossômica dominante na progranulina; GCS, escala de coma de Glasgow; HC, controle saudável; HD, doadores saudáveis; ION, neurite óptica isolada, LOAD, doença de Alzheimer de início tardio; MAPT, proteína tau associada a microtúbulos; CCL, comprometimento cognitivo leve; TDM, transtorno depressivo maior; MOG-IgG+a, glicoproteína de oligodendrócitos de mielina IgG-positivo; EM, Esclerose múltipla; MSA, atrofia de múltiplos sistemas; MSON, neurite óptica de esclerose múltipla, NMO, neuromielite óptica, DP, doença de Parkinson sem comprometimento cognitivo; TPM, pacientes com esclerose múltipla progressiva; CNEP, crise não epilética psicogênica; PPMS, esclerose múltipla progressiva primária; RION, neurite óptica isolada recidivante, EMRR, esclerose múltipla remittente recorrente; EMRR+, esclerose múltipla recorrente-remittente durante exacerbação aguda, SCL, lesão medular; sCJD, Doença de Creutzfeldt-Jakob Esporádica; ES, crise epilética, EMSP, esclerose múltipla secundária progressiva, svPPA, variante semântica da afasia progressiva primária; UCON, neurite óptica atípica, WD-HM, doença de Wilson com manifestações hepáticas; WD-NM, doença de Wilson com manifestações neurológicas.

APÊNDICE D (ESTUDO 2)

International Immunopharmacology 104 (2022) 108502



Contents lists available at ScienceDirect

International Immunopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/intimp

Oxidative stress and inflammatory markers in patients with COVID-19: Potential role of RAGE, HMGB1, GFAP and COX-2 in disease severity

Fabiolla Rocha Santos Passos^{a,b,1}, Luana Heimfarth^{a,b,1}, Brenda Souza Monteiro^a, Cristiane Bani Corrêa^{b,c}, Tatiana Rodrigues de Moura^{b,c}, Adriano Antunes de Souza Araújo^{b,d}, Paulo Ricardo Martins-Filho^{b,e}, Lucindo José Quintans-Júnior^{a,b}, Jullyana de Souza Siqueira Quintans^{a,b,*}

^a Laboratory of Neurosciences and Pharmacological Assays, Department of Physiology, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil

^b Health Sciences Graduate Program, Federal University of Sergipe, Aracaju, SE, Brazil

^c Department of Morphology, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil

^d Department of Pharmacy, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, SE, Brazil

^e Investigative Pathology Laboratory, Federal University of Sergipe, Aracaju, SE, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

COVID-19

RAGE

GFAP

COX-2

HMGB1

Neurological dysfunction

ABSTRACT

Background: SARS-CoV-2 infection can lead to the abnormal induction of cytokines and a dysregulated hyper-inflammatory state that is implicated in disease severity and risk of death. There are several molecules present in blood associated with immune cellular response, inflammation, and oxidative stress that could be used as severity markers in respiratory viral infections such as COVID-19. However, there is a lack of clinical studies evaluating the role of oxidative stress-related molecules including glial fibrillary acidic protein (GFAP), the receptor for advanced glycation end products (RAGE), high mobility group box-1 protein (HMGB1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in COVID-19 pathogenesis.

Aim: To evaluate the role of oxidative stress-related molecules in COVID-19.

Method: An observational study with 93 Brazilian participants from September 2020 to April 2021, comprising 23 patients with COVID-19 admitted to intensive care unit (ICU), 19 outpatients with COVID-19 with mild to moderate symptoms, 17 individuals reporting a COVID-19 history, and 34 healthy controls. Blood samples were taken from all participants and western blot assay was used to determine the RAGE, HMGB1, GFAP, and COX-2 immunocontent.

Results: We found that GFAP levels were higher in patients with severe or critical COVID-19 compared to outpatients ($p = 0.030$) and controls ($p < 0.001$). A significant increase in immunocontents of RAGE ($p < 0.001$) and HMGB1 ($p < 0.001$) were also found among patients admitted to the ICU compared to healthy controls, as well as an overexpression of the inducible COX-2 ($p < 0.001$). In addition, we found a moderate to strong correlation between RAGE, GFAP and HMGB1 proteins.

Conclusion: SARS-CoV-2 infection induces the upregulation of GFAP, RAGE, HMGB1, and COX-2 in patients with the most severe forms of COVID-19.

1. Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is defined primarily as a respiratory disease caused by a single-stranded RNA virus known as SARS-CoV-2. This novel betacoronavirus has a genome size of approximately

29.9 kb [1] packed in an envelope with four associated structural (S, E, M, and N) and sixteen non-structural proteins (nsp1 – 16) [2]. There is evidence that the SARS-CoV-2 S protein is essential for infectivity [3]. The binding between the SARS-CoV-2 S protein and the human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) [4], which is expressed

* Corresponding author at: MSc, PhD, Pharmacist, Laboratory of Neuroscience and Pharmacological Assays (LANEF), Physiology Department, Federal University of Sergipe, Marechal Rondon Avenue, S/N, Rosa Elza, CEP: 49.000-100, São Cristóvão-SE, Brazil.

E-mail addresses: lucindo@academico.ufs.br (L.J. Quintans-Júnior), jullyanas@academico.ufs.br (J. de Souza Siqueira Quintans).

¹ These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108502>

Received 2 November 2021; Received in revised form 11 December 2021; Accepted 23 December 2021

Available online 5 January 2022

1567-5769/© 2021 Published by Elsevier B.V.

10/01/23, 20:19

Rightslink® by Copyright Clearance Center



RightsLink



Home



Help ▾



Live Chat



Sign in



Create Account



Oxidative stress and inflammatory markers in patients with COVID-19: Potential role of RAGE, HMGB1, GFAP and COX-2 in disease severity

Author:

Fabiolla Rocha Santos Passos, Luana Helfarth, Brenda Souza Monteiro, Cristiane Bani Corrêa, Tatiana Rodrigues de Moura, Adriano Antunes de Souza Araújo, Paulo Ricardo Martins-Filho, Lucindo José Quintans-Júnior, Julliana de Souza Siqueira Quintans

Publication: International Immunopharmacology

Publisher: Elsevier

Date: March 2022

© 2021 Published by Elsevier B.V.

Journal Author Rights

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

[BACK](#)
[CLOSE WINDOW](#)

© 2023 Copyright - All Rights Reserved | [Copyright Clearance Center, Inc.](#) | [Privacy statement](#) | [Data Security and Privacy](#)
 | [For California Residents](#) | [Terms and Conditions](#) Comments? We would like to hear from you. Email us at customer@copyright.com

APÊNDICE E (TCLE)

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE Resolução 466/2012, Resolução 510/2016

Prezado o senhor (a) está sendo convidado a participar como voluntário do projeto de pesquisa **"Identificação de preditores de gravidade na COVID-19"** sob responsabilidade da pesquisadora Tatiana Rodrigues de Moura. Esse estudo será realizado com sangue e fezes de pessoas que foram diagnosticadas com coronavírus e manifestaram diferentes sintomas da doença, para avaliar como as células de defesa do nosso corpo respondem a esta infecção. Queremos identificar substâncias no sangue e fezes do senhor (a) que possam ajudar no diagnóstico eficiente da COVID-19. Após explicação do conteúdo desse documento, o senhor (a) pode perguntar tudo sobre a pesquisa.

O senhor (a) pode se recusar a participar ou pode desistir da participação do estudo a qualquer momento. Caso inicialmente o senhor (a) deseje participar, posteriormente também está livre para, a qualquer momento, deixar de participar da pesquisa. Caso o senhor (a) aceite participar do estudo, o senhor (a) doará 20 mL de sangue e 200g fezes para ser utilizado na pesquisa, hoje e daqui a 60 dias. Daqui a 60 dias entraremos em contato com o senhor (a) novamente para solicitar a segunda coleta de sangue e fezes. Solicitamos o consentimento do senhor (a) para ligar ou ir até a sua casa, caso seja necessário, para coletar alguma amostra que falte, antes ou após os 60 dias e para obter mais informações sobre a recuperação do senhor (a). Nestes dois encontros precisaremos de algumas informações sobre a saúde do senhor (a), sobre os sintomas que possa estar sentindo, sobre medicamentos e alimentação. A participação do senhor (a) nesta pesquisa não o impede de participar de outra pesquisa e o senhor (a) receberá todo o suporte e tratamento adequado como já aconteceria independentemente desta pesquisa. É importante destacar que essa pesquisa envolve riscos mínimos. A coleta de sangue será realizada por um profissional que já faz esta coleta em sua rotina e todos os profissionais que estão presentes no estudo são devidamente capacitados para evitar qualquer imprevisto nesse momento. Caso aconteça algo, o senhor (a) terá toda assistência médica gratuita necessária. A coleta de fezes será realizada pelo senhor (a) e os pesquisadores lhe orientarão de forma simples e rápida. Caso o senhor (a) esteja no hospital, esta coleta será realizada com ajuda de um profissional. Além disso, todas as medidas de prevenção necessárias serão adotadas para a proteção do senhor (a) e para a proteção dos profissionais envolvidos. Será realizado um questionário e o senhor (a) poderá responder apenas aos questionamentos que não lhe causem desconforto ou constrangimento, e o senhor (a) têm direito de retirar e ou negar a participação. Este estudo não oferece benefício direto ao senhor (a), mas sua participação é importante pois poderá ajudar na geração de resultados que fornecerão informações para ajudar nosso país no combate à COVID-19. Nossa pesquisa pode

ajudar a desenvolver medidas de controle, prevenção e tratamento desta doença e de futuras doenças.

O senhor (a) não terá custos com a participação no estudo e não receberá pagamento. A participação do senhor (a) é VOLUNTÁRIA e GRATUITA. O senhor (a) não terá gastos com transporte ou alimentação, pois os pesquisadores irão coletar as amostras no hospital ou na sua casa. Caso seja necessário a ida do senhor (a) ao hospital para pesquisa, os gastos com transporte e alimentação serão pagos pelo pesquisador. O senhor (a) terá assistência integral por parte dos profissionais e pesquisadores do estudo de forma gratuita imediata caso tenham complicações e danos decorrentes da pesquisa, em qualquer fase. Se senhor (o) sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na Pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tem direito à indenização, por parte do pesquisador ou das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa.

Qualquer informação obtida durante este estudo será confidencial, sendo apenas compartilhada com outros pesquisadores e membros da equipe médica do Comitê de Ética do Hospital Universitário. Embora os resultados obtidos neste estudo sejam publicados, não haverá na apresentação destes resultados meios que possam identificar os participantes. O material biológico cedido será armazenado e o senhor (a) poderá ser chamado para dar autorização para novo(s) projeto(s). Caso isso seja impossível, o material biológico do senhor (a) somente será utilizado mediante aprovação pelo CEP ou pela CONEP, em cumprimento à Resolução CNS 441/2011.

Diante disto, gostaríamos de convidar o senhor (a) a participar dessa pesquisa. Caso aceite participar, por favor assine este documento nos campos indicados e caso tenha alguma dúvida ou necessidade, pode nos avisar antes de assinar. Gostaríamos de deixar claro que uma via deste documento assinada ficará com o senhor (a) e outra via com o pesquisador responsável pelo contato no seu domicílio. Além disso, o senhor (a) e o pesquisador deverão rubricar todas as páginas desse termo.

O senhor (a) poderá solicitar mais informações a qualquer momento durante o estudo com os pesquisadores. Ou caso tenha dúvidas sobre seus direitos como participante de um estudo de pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Universidade Federal de Sergipe no endereço (Rua Cláudio Batista s/nº Bairro: Sanatório – Aracaju, CEP: 49.060-110, SE) ou por e-mail (cephu@urs.br) ou por telefone e horários para contato: (79) 3194-1208 - Segunda a Sexta-feira das 07 às 12h. O Comitê de ética é o responsável por fiscalizar para que os estudos clínicos sejam realizados dentro do maior rigor ético, garantindo assim, a qualidade dos resultados e a segurança dos pacientes.

O senhor (a) está de acordo com a nossa pesquisa e ACEITA participar do nosso estudo, solicitamos sua assinatura aqui abaixo:

Local e data: _____

Assinatura do voluntário ou responsável: _____

Assinatura do Pesquisador (a): _____

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Profa. Dra. Cristiane Bani Correa (Celular: (79) 988066667, email: crisbani@gmail.com). Profa. Dra. Tatiana Rodrigues de Moura (Celular: (79) 88378130, email: tmoura.ufs@gmail.com. Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel (celular: (79) 9977-0480, email: ricardogurgel@gmail.com)

APÊNDICE F (Produção)

Artigos científicos:

ARAÚJO-FILHO, H. G. et al. Limonene, a food additive, and its active metabolite perillyl alcohol improve regeneration and attenuate neuropathic pain after peripheral nerve injury: Evidence for IL-1 β , TNF- α , GAP, NGF and ERK involvement. **International Immunopharmacology**, v. 86, p. 106766, set. 2020.

BEZERRA RODRIGUES DANTAS, L. et al. Nootkatone Inhibits Acute and Chronic Inflammatory Responses in Mice. **Molecules**, v. 25, n. 9, p. 2181, jan. 2020.

CAVALCANTI, M. R. M. et al. HPLC-DAD-UV analysis, anti-inflammatory and anti-neuropathic effects of methanolic extract of *Sideritis bilgeriana* (lamiaceae) by NF- κ B, TNF- α , IL-1 β and IL-6 involvement. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 265, p. 113338, 30 jan. 2021.

DANTAS, L. B. R. et al. In vivo and in silico anti-inflammatory properties of the sesquiterpene valencene. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 153, p. 113478, 1 set. 2022.

HEIMFARTH, L. et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: A valuable prognostic for neurological disease – A systematic review. **International Immunopharmacology**, v. 107, p. 108624, jun. 2022a.

HEIMFARTH, L. et al. Pharmacological effects of a complex α -bisabolol/ β -cyclodextrin in a mice arthritis model with involvement of IL-1 β , IL-6 and MAPK. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 151, p. 113142, 1 jul. 2022b.

LIMA, T. C. et al. Evidence for the involvement of IL-1 β and TNF- α in anti-inflammatory effect and antioxidative stress profile of the standardized dried extract from *Miconia albicans* Sw. (Triana) Leaves (Melastomataceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 259, p. 112908, 15 set. 2020.

OLIVEIRA, M. A. et al. Naringenin complexed with hydroxypropyl- β -cyclodextrin improves the sciatic nerve regeneration through inhibition of p75NTR and JNK pathway. **Life Sciences**, v. 241, p. 117102, 15 jan. 2020.

PASSOS, F. R. et al. Role of peripheral and central sensitization in the anti-hyperalgesic effect of hecogenin acetate, an acetylated sapogenin, complexed with β -cyclodextrin: Involvement of NF κ B and p38 MAPK pathways. **Neuropharmacology**, v. 186, p. 108395, mar. 2021.

PASSOS, F. R. S. et al. Anti-inflammatory and modulatory effects of steroidal saponins and sapogenins on cytokines: A review of pre-clinical research. **Phytomedicine**, v. 96, p. 153842, 1 fev. 2022a.

PASSOS, F. R. S. et al. Oxidative stress and inflammatory markers in patients with COVID-19: Potential role of RAGE, HMGB1, GFAP and COX-2 in disease severity. **International Immunopharmacology**, v. 104, p. 108502, mar. 2022b.

PEREIRA, E. W. M. et al. Limonene, a citrus monoterpene, non-complexed and complexed with hydroxypropyl- β -cyclodextrin attenuates acute and chronic orofacial nociception in rodents: Evidence for involvement of the PKA and PKC pathway. **Phytomedicine**, v. 96, p. 153893, 1 fev. 2022.

QUINTANS-JÚNIOR, L. J. et al. Dereplication and quantification of the ethanol extract of *Miconia albicans* (Melastomaceae) by HPLC-DAD-ESI-/MS/MS, and assessment of its anti-hyperalgesic and anti-inflammatory profiles in a mice arthritis-like model: Evidence for involvement of TNF- α , IL-1 β and IL-6. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 258, p. 112938, 10 ago. 2020.

RAMALHO, Í. M. DE M. et al. Chrysin-Loaded Microemulsion: Formulation Design, Evaluation and Antihyperalgesic Activity in Mice. **Applied Sciences**, v. 12, n. 1, p. 477, jan. 2022.

RAMOS, A. G. B. et al. Antiedematogenic and Anti-Inflammatory Activity of the Monoterpene Isopulegol and Its β -Cyclodextrin (β -CD) Inclusion Complex in Animal Inflammation Models. **Foods**, v. 9, n. 5, p. 630, maio 2020.

SIQUEIRA-LIMA, P. S. et al. Central nervous system and analgesic profiles of *Lippia* genus. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 29, n. 1, p. 125–135, 1 jan. 2019a.

SIQUEIRA-LIMA, P. S. et al. Involvement of the PKA pathway and inhibition of voltage gated Ca²⁺ channels in antihyperalgesic activity of *Lippia grata*/ β -cyclodextrin. **Life Sciences**, v. 239, p. 116961, 15 dez. 2019b.

ZELICE DA CRUZ DE MORAES, S. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effect of *Poincianella pyramidalis* (Tul.) L.P. Queiroz. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 254, p. 112563, 23 maio 2020.

Capítulo de livro:

PASSOS, F. R. S. et al. The Modulation of IL-6 Levels by Natural Products in Arthritis-Like Animal Models. In: THANGARAJ, P.; JUNIOR, L. J. Q.; PONPANDIAN, N. **Nanophytomedicine: An Emerging Platform for Drug Delivery**. Boca Raton: CRC Press, 2022. cap. 3, p. 25-37.

Artigo publicado em jornal de notícias:

QUINTANS, J. S. S.; PASSOS, F. R. S. Dor neuropática: dificuldades e desafios no tratamento. **Jornal da Cidade**, Aracaju/SE, 27 jun. 2020.

Trabalhos apresentados em congressos:

MONTEIRO, B. S. et al. Avaliação da atividade anti-inflamatória do bisabolol complexado em β -ciclodextrina em modelo de osteoartrite induzida por adjuvante completo de Freund. In: XIII **Simpósio Brasileiro de Farmacognosia**, 2021, São Cristóvão (online).

OLIVEIRA, F. S. et al. Avaliação da atividade antinociceptiva do (-) – α -bisabolol complexado à β -ciclodextrina em modelo animal de artrite. In: XIII **Simpósio Brasileiro de Farmacognosia**, 2021, São Cristóvão (online).

SANTOS, L. M. et al. Avaliação da atividade antinociceptiva do alfa-felandreno livre e complexado com beta-ciclodextrina em modelo animal de dor aguda. In: XIII **Simpósio Brasileiro de Farmacognosia**, 2021, São Cristóvão (online).

PASSOS, F. R. S. et al. Modulação de citocinas por flavonoides cítricos: uma revisão sistemática. In: XIII **Simpósio Brasileiro de Farmacognosia**, 2021, São Cristóvão (online).

Resumos apresentados em congressos:

PASSOS, F. R. S. et al. Atividade anti-hiperalgésica e anti-inflamatória do extrato etanólico de *Miconia albicans* em modelo animal de artrite. In: VII **Simpósio Plantas Medicinais do Vale do São Francisco** e 1st **France-Brazil Meeting on Natural Products**, 2019, Juazeiro-BA (Recebeu menção honrosa).

SANTOS, K. S. et al. Avaliação do efeito do extrato etanólico de *Miconia albicans* em modelo de dor orofacial. In: VII **Simpósio Plantas Medicinais do Vale do São Francisco** e 1st **France-Brazil Meeting on Natural Products**, 2019, Juazeiro-BA.

ANEXO A (Comitê de Ética)

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

☐ DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: Identificação de preditores de gravidade na COVID-19
Pesquisador Responsável: TATIANA RODRIGUES DE MOURA
Contato Público: TATIANA RODRIGUES DE MOURA
Condições de saúde ou problemas estudados: COVID-19
Descritores CID - Gerais: COVID-19, vírus identificado
Descritores CID - Específicos: COVID-19, vírus identificado
Descritores CID - da Intervenção:
Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 22/07/2020



☐ DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
Cidade: ARACAJU

☐ DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5546 - Universidade Federal de Sergipe - UFS
Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº
Telefone: (79)3194-7208
E-mail: cep@academico.ufs.br

☐ CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

☐ CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

[Voltar](#)