

Atuação de biomarcadores sob lesão endotelial e neuronal no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi): uma revisão de literatura

Role of biomarkers under endotelial and neuronal injury in ischemic stroke: a literature review

Papel de los biomarcadores bajo lesión endotelial y neuronal en el ictus isquémico: una revisión de la literatura

Recebido: 19/05/2023 | Revisado: 02/06/2023 | Aceitado: 03/06/2023 | Publicado: 08/06/2023

Sandrelly Gurgel Vanderley

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0639-8318>
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil
E-mail: sandrelly.iesvap@gmail.com

Maria Beatriz Pereira de Paula Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9350-2565>
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil
E-mail: mariabeatriz_rocha@hotmail.com

Jaira Porta Variolo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9480-651X>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: jaira9991@gmail.com

Maria Clara Sousa de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3806-9424>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: mmcoliveira@ufpi.edu.br

Gabriela Leal Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-2245>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: gabrielalealb05@gmail.com

Ana Rachel Oliveira de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8981-0856>
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil
E-mail: ana.andrade@iesvap.edu.br

Antonio de Pádua Rocha Nóbrega Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4829-0062>
Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí, Brasil
E-mail: antonio.nobrega@iesvap.edu.br

Resumo

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte e incapacidade. O AVC isquêmico (AVCi) é resultado da oclusão da artéria cerebral, diminuindo o fluxo sanguíneo cerebral e causando perda das funções cerebrais. As melhorias nos tratamentos atuais são limitadas por muitos fatores. Um ambiente pró-trombótico e embólico, exacerbado por condições inflamatórias, favorece o bloqueio cerebrovascular e a isquemia. Ocorre então uma cascata de danos secundários e a quebra resultante da barreira hematoencefálica (BHE), realizada por meio de mediadores de inflamação e estresse oxidativo, levando a um influxo de células imunes destrutivas para a função neurológica adequada. Portanto, foi avaliada a atuação de biomarcadores sob lesão endotelial no AVCi no presente trabalho. Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritiva integrativa, em que foram utilizadas bases de dados eletrônicas. O objetivo da pesquisa é avaliar a atuação de biomarcadores sob lesão endotelial e neuronal no AVCi. Os resultados achados foram vários biomarcadores que podem estar associados a lesões cerebrais vasculares e ao risco de AVC, que auxiliariam no diagnóstico precoce, prognóstico e estratificação de risco. É importante ressaltar que muitos desses biomarcadores estão em fase de estudo e não são amplamente utilizados na prática clínica, sendo necessárias mais pesquisas para validar e aprofundar o conhecimento e sua aplicação no diagnóstico e estratificação de risco do AVCi.

Palavras-chave: Biomarcadores; Acidente vascular cerebral; Acidente vascular cerebral isquêmico.

Abstract

Stroke is an important cause of death and long-term disability. Ischemic stroke results from cerebral artery occlusion that decreases cerebral blood flow and causes rapid loss of brain function. Improvements in current treatments for cerebral ischemia are limited by many factors. A prothrombotic and embolic environment, exacerbated by inflammatory conditions, becomes a disposition for cerebrovascular blockage and ischemia. After this ischemic event,

a cascade of secondary damage occurs resulting in the breakdown of the blood-brain barrier (BBB), which has been noted to be mediated by inflammation and oxidative stress, leading to an influx of immune cells destructive for proper neurological function. Therefore, the performance of biomarkers on endothelial injury in ischemic stroke was evaluated in the study. This is an integrative descriptive bibliographical review, in which electronic databases were used. The results found were several biomarkers that may be associated with vascular cerebral lesions and the risk of stroke, which would allow an early diagnosis, prognosis and risk stratification. However, it is important to emphasize that many of these biomarkers are still being studied and are not widely used in clinical practice, more research is needed to validate and deepen knowledge about these biomarkers and their application in the diagnosis and risk stratification of stroke.

Keywords: Biomarkers; Stroke; Ischemic stroke.

Resumen

El accidente cerebrovascular es una de las principales causas de muerte y discapacidad a largo plazo. El accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) es el resultado de la oclusión de la arteria cerebral que disminuye el flujo sanguíneo cerebral y provoca una pérdida de la función cerebral. Las mejoras en los tratamientos actuales para la isquemia cerebral están limitadas por muchos factores. En el ACVi, un ambiente protrombótico y embólico exacerbado por condiciones inflamatorias se convierte en una disposición para el bloqueo cerebrovascular y la isquemia. Después de este evento isquémico, ocurre una cascada de daños secundarios, incluyendo estrés oxidativo e inflamación. De particular interés es la ruptura resultante de la barrera hematoencefálica (BBB), mediada por mediadores de la inflamación y el estrés oxidativo, que conduce a una afluencia de células inmunitarias que destruyen la función neurológica adecuada. Por lo tanto, se evaluó el desempeño de los biomarcadores sobre la lesión endotelial en el ACVi en el presente estudio. Se trata de una revisión bibliográfica descriptiva integradora, en la que se utilizaron bases de datos electrónicas. Los resultados encontrados fueron varios biomarcadores que pueden estar asociados a lesiones vasculares cerebrales e ictus, lo que permitiría una detección precoz, diagnóstico, pronóstico y estratificación de riesgo. Sin embargo, es importante recalcar que muchos de estos biomarcadores aún están en estudio y no se utilizan ampliamente en la práctica clínica, se necesita más investigación para validar y profundizar el conocimiento sobre estos y su aplicación en el diagnóstico y estratificación del riesgo de ictus.

Palabras clave: Biomarcadores; Accidente cerebrovascular; Accidente cerebrovascular isquémico.

1. Introdução

Doenças cardiovasculares (DCV) são descritas como uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. O envelhecimento biológico está associado à ocorrência de resultados cardiovasculares. Entretanto, o mecanismo subjacente desse processo ainda é desconhecido carecendo de mais estudos para elucidações (Raj et al., 2021).

Em estudo realizado no Rio de Janeiro, levantou-se a hipótese de que as dietas com restrição em carboidratos poderiam acarretar maior perda de peso, mas que, no entanto, ambas causariam efeitos similares nos biomarcadores de saúde. Assim, dieta com restrição de carboidratos associada ao treinamento contrarresistência foi tão efetiva quanto a dieta convencional em reduzir a massa e a gordura corporais, bem como em manter os valores da massa livre de gordura (Meirelles et al., 2016).

Quando as células endoteliais são expostas a fatores de risco como hipertensão, tabagismo, resistência à insulina e obesidade, são estimuladas a expressar moléculas de adesão em sua superfície, recrutando várias classes de leucócitos e promovendo os mecanismos sinalizadores iniciais que podem levar a um processo de embolização/trombolização, aumentando as chances do AVCi (Menti et al., 2016).

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morte e incapacidade de longo prazo, causando um alto ônus econômico para a sociedade tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, sendo a segunda causa de mortes em todo o mundo. O AVC isquêmico, responsável por 80% de todos os AVCs, é resultado da oclusão da artéria cerebral que diminui o fluxo sanguíneo cerebral, proporcionando stress oxidativo e liberação de citocinas pró-inflamatórias, que causa rápida perda das funções cerebrais, devido a apoptose neuronal induzida. As melhorias nos tratamentos atuais para isquemia cerebral são limitadas por muitos fatores, particularmente uma janela terapêutica estreita e uma compreensão incompleta das alterações celulares e moleculares após acidente vascular cerebral isquêmico agudo (AIS). Portanto, é urgente

compreender a patogênese e os mecanismos subjacentes da lesão isquêmica cerebral, pois ajudará a desenvolver novos alvos diagnósticos e terapêuticos para pacientes com AVC, além de ser importante desenvolver um modelo de análise e estratificação de risco dada a importância destas e o alto risco de aumento de mortalidade caso estes não sejam seguidos. (Pascotini, 2016 apud Pikula, 2012 apud Fernandes, 2020)

O AVC é a principal causa de incapacidade e morte e tem uma incidência estimada de 3,73 (IC 95% 3,51–3,96) por 1.000 pessoas-ano entre adultos negros e brancos em uma coorte de risco de aterosclerose nas comunidades (ARIC) (Zou et al, 2019). Além disso, aumentos globais na prevalência de acidente vascular cerebral, além de incapacidade relacionada ao acidente vascular cerebral e mortalidade associada ao envelhecimento tendem a emergir (Zou et al, 2019). Assim, podemos não saber agora a verdadeira carga de acidente vascular cerebral devido aos limites na identificação de imagens cerebrais em pequenas áreas hipointensas < 10 mm e infartos silenciosos para 28% dos pacientes com mais de 65 anos de idade (Zou et al, 2019).

No acidente vascular cerebral isquêmico, um ambiente pró-trombótico e embólico exacerbado por condições inflamatórias torna-se uma disposição para bloqueio cerebrovascular e isquemia. Após um evento isquêmico, ocorre uma cascata de danos secundários. Essa cascata inclui falha bioenergética, ecotoxicidade, lesão microvascular, estresse oxidativo e inflamação. De particular interesse é a quebra resultante da barreira hematoencefálica (BHE), que foi notada como mediada por citocinas, quimiocinas, metalopeptidases de matriz e outros mediadores de inflamação e estresse oxidativo (Zou et al, 2019). Essa quebra da BHE leva a um influxo de células imunes destrutivas para a função neurológica adequada.

Portanto, devido ao papel que os receptores solúveis, além de RNAs não codificantes e MicroRNAs desempenham na modulação e marcação da função da via inflamatória e oxidativa, pretendemos, através de uma revisão de literatura, verificar a atividade deles como possíveis alvos terapêuticos e biomarcadores para o tratamento clínico do AVC.

O objetivo do presente estudo é o de avaliar, através de uma revisão bibliográfica, a atuação de biomarcadores sob lesão endotelial e neuronal no acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi).

2. Metodologia

Tipo de estudo

Este trabalho, trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritiva integrativa baseada no estudo de Souza, et. al, (2010), realizada por nosso grupo de pesquisa, as etapas realizadas foram: selecionar as fontes a serem pesquisadas, análise de dados, interpretação de resultados e apresentação do resultado esperado. A pesquisa é uma atualização da atuação de biomarcadores sob lesão endotelial no Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi).

Base de dados

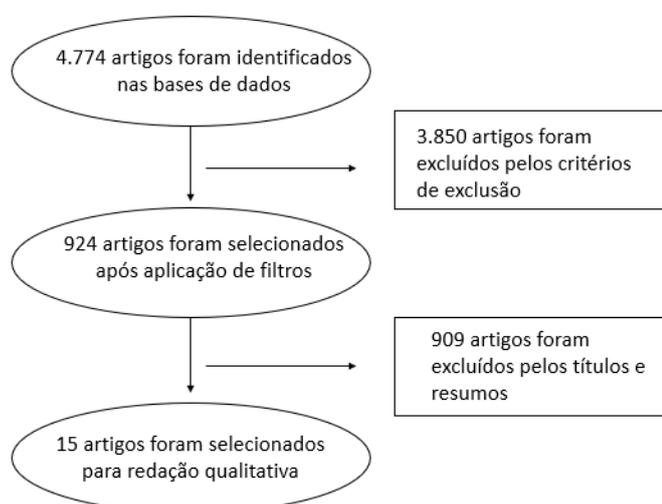
A procura dos artigos foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library Online (SciELO); Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); U.S. National Library of Medicine (PubMed); Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As buscas foram conduzidas de acordo com os seguintes descritores presentes no Descritor em Ciências da Saúde (DeCS), utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”, em português: “biomarcadores”, “Acidente Vascular Cerebral” e “Acidente vascular cerebral isquêmico”. Em inglês: “biomarkers”, “stroke” e “ischemic stroke”. Em espanhol: “biomarcadores”, “accidente cerebrovascular” e “accidente cerebrovascular isquêmico”.

Coleta de dados e período

Dessa maneira, foram incluídos trabalhos que contenham dados sobre biomarcadores a serem testados para o uso no diagnóstico mais precoce de acidente vascular cerebral isquêmico, publicados nos jornais nacionais e internacionais no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2022, em língua portuguesa, inglesa e espanhola indexados em uma das bases de dados citadas anteriormente. Os critérios de exclusão atendem: artigos duplicados, tese ou dissertação, revisões de literatura, editoriais, anais de congresso, cartas ao editor, relatos de caso e pré-publicações.

Primeiramente, foi realizada a leitura dos títulos dos artigos. Em segundo plano, a análise dos resumos definiu a seleção, na qual os estudos foram incluídos com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, como podemos ver na Figura 1. Portanto, os estudos que corresponderam aos objetivos propostos foram selecionados para a presente revisão de literatura, conforme demonstra o Quadro 1.

Figura 1 – Processo de seleção dos artigos para a revisão.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Após a finalização da etapa de coleta de dados, foi realizada uma análise das informações encontradas nos artigos selecionados. Os artigos foram lidos novamente e em seguida separados com base na proximidade e diferenças de conteúdo encontrado e no tipo de marcador avaliado em cada um a fim de estudar todas as possibilidades encontradas na revisão de literatura seguindo os objetivos estabelecidos previamente para o presente trabalho.

Quadro 1 – Artigos selecionados para revisão sistemática de literatura.

Autor	Título	Ano	Resultados e Conclusão
Pascotini, E. T.	A função da MnSOD Ala16Val, O stress oxidativo e marcadores de apoptose como biomarcadores em pacientes com Acidente Vascular Encefálico Crônico.	2016	O genótipo VV pode influenciar no aumento do estresse oxidativo, causando o aumento dos marcadores apoptóticos em pacientes com AVE crônico. Os pacientes com esse genótipo possuem maiores chances de um novo AVE.
Pikula, A., et al.	Multiple biomarkers and risk of clinical and subclinical vascular brain injury: the Framingham Offspring Study.	2012	A albumina urinária, um biomarcador comparativamente menos estudado de risco cerebrovascular, foi associada ao risco de acidente vascular cerebral e a um menor volume cerebral, devendo-se levar em consideração na síntese de modelos de estratificação de risco.
Salvarani, M.	Biomarcadores moleculares relacionados à presença de acidente vascular encefálico e síndrome torácica aguda em anemia falciforme.	2017	Apesar da análise em homens e mulheres com maior frequência do alelo G, não foi encontrada relação de proteção ou risco para a ocorrência de STA ou AVE nesse grupo.
Zou, R., et al.	Bioinformatic gene analysis for potential biomarkers and therapeutic targets of atrial fibrillation-related stroke	2019	Os 5 principais miRNAs para cada co-DEGs podem ser potenciais biomarcadores ou alvos terapêuticos para Fibrilação Atrial e AVC, especialmente miR-27 ^a -3p, miR-27b-3p e miR-494-3p.
Mourão, A. M., et al.	Correlação clínica e molecular com a ASPECTS na fase aguda do acidente vascular cerebral.	2020	A ASPECTS é uma tabela de score desenvolvida para identificação precoce de AVCi em alterações tomográficas e periféricas por biomarcadores (ex.: elevação da adiponectina) refletindo a resposta biológica ao incidente, estando associada a desfechos clínicos e terapêuticos, sendo um artifício a ser utilizado como coadjuvante.
Wu, J., et al	Osteocalcin improves outcome after acute ischemic stroke.	2020	Observou-se em estudos que pacientes com melhores resultados obtiveram níveis mais elevados de calcitonina, pois ela diminui produtos de neurotoxicidade, correlacionando o osso com o cérebro.
Li, J., et al	Interleukin-6 and YKL-40 predicted recurrent stroke after ischemic stroke or TIA: analysis of 6 inflammation biomarkers in a prospective cohort study.	2022	Marcadores como IL-6 e YKL-40 estão associados a AVCi recorrente e pior prognóstico.
Hijazi, Z., et al	Screening of multiple biomarkers associated with ischemic stroke in atrial fibrillation	2020	Foram associadas mais de 268 proteínas plasmáticas entre a presença de fibrilação atrial e ocorrência de AVCi.
Henry, N., et al	Short chain fatty acids taken at time of thrombectomy in acute ischemic stroke patients are érumanteee of stroke severity but associated with inflammatory markers and worse symptoms at discharge.	2022	As concentrações plasmáticas de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) obtidas no momento do AVC não estão associadas à gravidade do AVC na apresentação. No entanto, níveis mais altos de SCFAs no momento do AVC estão associados a marcadores aumentados de inflamação, menor recuperação desde a admissão até a alta e pior carga de sintomas na alta.
Lopes, R. P.; et al.	Ischemic stroke with unknown onset of symptoms: current scenario and perspectives for the future.	2022	Os desafios para abordar o acidente vascular cerebral envolvem a extensão do tempo, a reprodutibilidade das modalidades de imagem e a descoberta de novos métodos e terapias para essa condição, as quais se fazem necessárias para os serviços de saúde.
Ducci, R. D.; et al.	Stroke-related mortality analysis in Paraná, Brazil, over 10 years.	2022	Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos do acidente vascular cerebral, houve um aumento na mortalidade por essa causa nos últimos 15 anos. Diante disto, há a necessidade de implementação de ações e políticas que visem, cada vez mais, a prevenção, diagnóstico e tratamento precoces.
Lu, W.; et al.	Predictive value of érum initial brain natriuretic peptide and troponin on functional prognosis in noncardiogenic patients with anterior and posterior circulation cerebral infarction.	2023	Estudos apontaram um aumento temporário do nível inicial de BNP em pacientes com infarto cerebral não cardiogênico, podendo ser um útil biomarcador para o mau prognóstico de isquemia da circulação posterior não cardiogênica reativa.

Dias, K. C.; et al.	Caracterização do paciente acometido por acidente vascular encefálico atendido no Centro de Reabilitação Lucy Montoro de São José dos Campos / Characterization of patients with stroke treated at Lucy Montoro Rehabilitation Center of São José dos Campos.	2017	Foi visto que a ocorrência do acidente vascular cerebral se correlaciona, principalmente, ao envelhecimento e alterações cardiovasculares, além de possuir incidência maior no sexo masculino e relação com doenças de base, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e cardiopatias. Sendo necessária a aplicação de políticas que visem a prevenção, por meio da melhoria de hábitos de vida.
Backes, F. N.	In this study, four érumante biomarkers in the post-ischemic inflammatory process (TREM-1; TREM-2; IL-23 and IL-17) were selected in order to assess the ability of these biomarkers to predict neurological outcomes during hospital follow-up. And after four érum.	2019	Nesse estudo foram selecionados quatro biomarcadores importantes no processo inflamatório pós-isquêmico (TREM-1; TREM-2; IL-23 e IL-17) com o intuito de avaliar a capacidade desses biomarcadores na predição de desfechos neurológicos durante o tempo de acompanhamento hospitalar e após quatro anos.
Goulart, V. A. M., et al	After na analysis of the metabolic profile, sixteen amino acids were identified in peripheral blood, in which eight were associated with a metabolic signature of stroke, formed by (methionine, alanine, glycine, serine, leucine, proline, phenylalanine and lysine) with possible potential biomarkers in chronic stroke.	2014	Após uma análise do perfil metabólico foram identificados dezesseis aminoácidos no sangue periférico, no qual oito foram associados a uma assinatura metabólica do AVCi, formado por (metionina, alanina, glicina, serina, leucina, prolina, fenilalanina e lisina) com possíveis biomarcadores em potencial no AVCi crônico.

Fonte: Esquema elaborado pelos autores.

3. Resultados e Discussão

3.1 Etiopatogênese e diagnóstico do AVCi

Dentre os estudos analisados cabe destacar que, o AVC se mostra como uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo e consiste em um episódio de disfunção neurológica aguda presumivelmente decorrente de isquemia ou sangramento que persiste por mais de 24 horas ou leva à morte (Lopes et al., 2022).

De acordo com estudo realizado analisando prontuários dos pacientes atendidos no centro de reabilitação, em São Paulo, cabe destacar que dos 272 prontuários revisados, 60% dos pacientes eram homens e o perfil sociodemográfico mostrou que destes, 76% tinham idade superior a 50 anos. Cabe ressaltar ainda que, o tipo de evento AVE isquêmico foi o mais prevalente na amostra (Dias et al., 2017).

Nessa perspectiva, cabe salientar que o AVC é a segunda principal causa de morte e incapacidade em todo o mundo, causando grandes danos à vida produtiva dos indivíduos. No tocante a epidemiologia, levando em consideração o aspecto crítico da análise de AVC afirma-se que 85% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento, onde os sistemas de saúde são menos eficazes (Ducci et al., 2022).

Em estudo analisado demonstrou-se que, um em cada cinco pacientes com AVC acorda com déficits neurológicos e, por causa disso, são incapazes de especificar o início do ictus. Além disso, outra parcela de pacientes apresenta sintomas que impossibilitam a comunicação com a equipe médica, o que os impede de receber o tratamento mais adequado (Lopes et al., 2022).

Ao se analisar os sintomas clínicos e a neuroimagem, a isquemia da circulação anterior (ICA) indica isquemia da artéria cerebral média e do sistema da artéria cerebral anterior, enquanto a isquemia da circulação posterior (ICP) é definida como infarto isquêmico da área do sistema arterial vertebrobasilar que supre a metade posterior do hemisfério cerebral, o intercerebro, o tronco cerebral (48%) e o cerebelo. Assim, devido à diferente anatomia vascular e fácil localização de embolização dos sistemas circulatório posterior e anterior, suas características clínicas, etiologia e fatores prognósticos também são diversos (Lu et al., 2023).

Assim, de acordo com o autor anteriormente referido, estudos mostraram que a embolização não cardiogênica pode ser a principal causa de infarto cerebral de circulação posterior, diferentemente da principal causa de infarto cerebral de circulação anterior. Portanto, mais estudos são necessários para elucidação quanto às possibilidades em relação a etiologia (Lu et al., 2023).

3.2 Biomarcadores inflamatórios e endoteliais

Os recursos de imagem fazem parte do diagnóstico e estratificação de risco para desenvolvimento de AVC. Todavia, lesões muito recentes podem não ser detectadas por esses meios, principalmente na forma subclínica, o que dificulta a propedêutica e prognóstico. Sendo assim, Pikula et al (2012) estudou sobre a atuação de diversos biomarcadores relacionados com lesões cerebrais vasculares estabelecidas ou risco delas. Ganham destaque: proteína C-reativa, dímero D, inibidor do ativador de plasminogênio-1, relação aldosterona-renina, relação albumina/creatinina (UACR), peptídeo natriurético tipo B (BNP) e peptídeo natriurético proatrial N-terminal. O ideal seria correlacionar os biomarcadores com alterações na RNM mesmo que precoces, pois aumenta a probabilidade de diagnóstico de doença subclínica e atuação terapêutica precoce, como também promover a prevenção que continua sendo a melhor conduta para AVC, principalmente na faixa etária senil. Esses marcadores moleculares estão associados a alterações endoteliais e maior risco de complicações cardiovasculares, facilitando uma estratificação de risco nesses pacientes. Portanto, Pikula et al (2012) definiu os 2 principais associados ao AVC, que foram: BNP e UACR. Esses estão associados a maior risco de AVC ou ataque isquêmico transitório, devendo ser levados em consideração na aplicação de medidas preventivas e terapêuticas sinérgicas.

A Alberta Stroke Early Score (ASPECTS) é uma escala para monitorizar isquemia precoce na tomografia computadorizada de crânio, associada a piores desfechos clínicos. Essa escala, conforme Mourão et al (2019), deve ser associada com biomarcadores periféricos que indicam a resposta fisiopatogênica do cérebro ao AVCi. Estudos demonstraram que piores desempenhos neurológicos, cognitivos e funcionais estão associados a alterações no ASPECTS, como também uma elevação nos níveis de IL-1beta e adiponectina em níveis plasmáticos correlaciona-se com o escore ASPECTS.

No estudo de Li J., et al (2022), o objetivo dos autores foi investigar a associação de marcadores inflamatórios vasculares sistêmicos e locais e AVC recorrente e seu impacto no mau resultado funcional. A inflamação foi apontada como um processo regulatório chave que liga vários fatores de risco para acidente vascular cerebral isquêmico. Foram analisados vários biomarcadores inflamatórios ateroscleróticos que forneciam um quadro abrangente da inflamação sistêmica e vascular pós AVC.

Nos pacientes com AVC isquêmico ou AIT, foram encontradas associações independentes de IL-6 ou YKL-40 com AVC recorrente, eventos vasculares compostos e mau resultado funcional, que foram mais aparentes do que a massa e atividade da proteína C reativa de alta sensibilidade (hsCRP) e fosfolipase A₂ associada à lipoproteína (Lp-PLA₂). A adição de IL-6 e YKL-40 melhorou a classificação de risco dos algoritmos de risco clínico. As descobertas forneceram uma imagem abrangente da inflamação sistêmica e vascular após o AVC, ajudaram a otimizar a estratificação de risco e podem lançar alguma luz sobre a escolha do alvo da inflamação ao projetar os ensaios clínicos de AVC no futuro.

Backes, F. N. (2019) em sua tese de doutorado, avaliou cinquenta pacientes consecutivos com AVC isquêmico agudo admitidos na unidade neurovascular da emergência ou na unidade de medicina intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre dentro de 24 horas após o início dos sintomas. Foram coletadas amostras sanguíneas nas primeiras 24 horas, no terceiro e no quinto dias após o AVC para dosagem de TREM-1, TREM-2, IL-23 e IL-17.

Considerando a correlação entre esses biomarcadores e as escalas de AVC nos três tempos de avaliação, apenas o TREM-1 exibiu correlação com o NIHSS e Escala de Rankin Modificada (mRS) dentro de 24 horas e a IL-23 com a mRS

dentro de 24 horas, ambas fracas. Além disso, os níveis séricos de TREM-1 e de IL-23 em 24 horas apresentaram a melhor correlação com os resultados neurológicos na alta hospitalar, embora novamente fracas.

Dentre os biomarcadores estudados, o TREM-1 e a IL-23 apresentaram os resultados mais promissores. No entanto, esses resultados não são suficientemente expressivos para sua aplicação na prática clínica.

3.3 Genotipagem e AVC

Na fisiopatogenia do AVC, segundo Pascotini (2016), um dos principais mecanismos da causa do dano cerebral é o stress oxidativo, devido a uma falha na enzima Manganês Superóxido Dismutase (MnSOD). Essa enzima é responsável por mudar o radical superóxido em um produto não tóxico, sendo ela codificada no códon 16, por um polimorfismo genético (transmutado alanina por valina), em que se percebeu uma associação entre o genótipo VV e neuropatias, inclusive o AVC. Além disso, também há produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias que leva a ativação de proteínas pró-apoptóticas e, por fim, morte celular programada. Com isso, percebeu-se que o genótipo VV pode gerar aumento no stress oxidativo e consequente aumento de marcadores apoptóticos, levando ao paciente ter mais chances de um novo AVC. Ademais, Salvarani (2017) também realizou um estudo para analisar a atuação de polimorfismos genéticos, como biomarcadores moleculares por genotipagem, existentes em pacientes portadores de anemia falciforme, só que nas enzimas conversoras de angiotensina I e II (ECA I e ECA II) e no inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1, por uma suspeita de correlação clínica com o fenômeno de vaso-oclusão nesses pacientes e, por fim, manifestações clínicas como o AVC. Todavia, concluiu-se no estudo que não parece haver correlação com esses polimorfismos e a ocorrência de AVC.

O autor Zou et al (2019) relata que a fibrilação atrial (FA) é uma das principais causas de AVC em todo mundo, muitas vezes precedendo o evento, ou seja, a análise de biomarcadores correlacionados a FA com chances de ocorrência de AVC pode prever e favorecer a intervenção precoce. Alguns genes como: *LRRK2*, *CALM1*, *CXCR4*, *TLR4*, *CTNNB1*, *CXCR2*, *KIT* e *IL1B* parecem estar relacionados à recorrência e manutenção da FA, e, *CD19*, *FGF9*, *SOX9*, *GNGT1* e *NOG* parecem estar associados ao surgimento do AVC, com etiologia em FA. Alguns mRNA's também foram associados no estudo, como: miR-27^a-3p, miR-27b- 3p e miR-494-3p. Por fim, a análise genotípica em pacientes com FA permitiria calcular o risco de desenvolvimento de AVC e tomar medidas terapêuticas precocemente. Entretanto, existem limitações acerca dessa genotipagem pois a expressão genética pode não ser equivalente a expressão proteica, dificultando a contagem de biomarcadores.

3.4 Biomarcadores metabólicos

Como é abordado por Wu J., et al. (2020), a osteocalcina está relacionada com o metabolismo energético, a memória e a resposta aguda ao stress, sugerindo uma relação entre o osso e o cérebro. Recentemente, a osteocalcina demonstrou suprimir o sistema nervoso parassimpático nos órgãos periféricos e permitir uma resposta aguda ao estresse. Esse processo é iniciado por um sinal derivado do cérebro na resposta aguda ao estresse que aumenta a absorção de glutamato pelos osteoblastos.

O seguinte estudo mostrou que a osteocalcina é benéfica para o resultado do AVC isquêmico agudo no período agudo, associada, quando em níveis elevados, a uma maior probabilidade de melhora do score NIHSS e à redução da morte neuronal. A reprogramação metabólica e a diminuição da piroptose são responsáveis pelo efeito protetor da osteocalcina em um modelo OGD/R.

Entretanto, como é improvável que o nível basal de osteocalcina em pacientes antes do AVC seja determinado, não podemos chegar a conclusões fortes sobre a liberação de osteocalcina do osso no AVC como uma analogia para a liberação de osteocalcina na resposta aguda ao estresse. Outrossim, é que a via de sinalização intracelular pela qual a osteocalcina exerce seus efeitos no acidente vascular cerebral precisa de mais pesquisas.

Em resumo, os resultados do presente estudo demonstram que a osteocalcina atenua a perda neuronal e melhora o desfecho no AVC isquêmico agudo. Esses efeitos estão associados à inibição do PHD1 e à prevenção da degradação da gasdermina D. Ao todo, nossos achados indicam que a osteocalcina pode servir como uma estratégia terapêutica promissora no tratamento e reabilitação do AVC. No entanto, um estudo mais aprofundado é necessário antes de progredir para a arena clínica.

Henry, et al. (2022), comenta que os ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) são metabólitos derivados da microbiota intestinal que contribuem para o eixo intestino-cérebro e podem afetar os resultados do AVC após a disbiose intestinal. A disbiose intestinal começa na fase hiperaguda (dentro de minutos a horas) após o AVC e leva ao aumento da permeabilidade intestinal com vazamento celular do intestino para o sangue.

Estudos descobriram que a homeostase imune intestinal é alterada após o AVC com a translocação de células imunes (isto é, células T) do intestino para o cérebro que impacta a lesão isquêmica. Os SCFAs, principalmente o butirato, podem estar envolvidos nesses processos, pois ajudam a manter a permeabilidade intestinal e afetam a regulação imune intestinal. Esses mediadores bioativos podem se translocar do intestino para a circulação sistêmica, onde desempenham várias funções que podem impactar a fisiopatologia do AVC, incluindo a regulação imune periférica e atravessam livremente a BHE para atuar diretamente no cérebro.

Os resultados deste artigo sugerem que aumentos precoces nas concentrações plasmáticas de SCFA no momento do AVC estão associados a pior incapacidade na alta e níveis mais altos de marcadores inflamatórios que conduzem à patologia do AVC.

Em um estudo realizado através do método ELISA analisou biomarcadores, onde alguns ganharam destaque relacionados com o AVCi, dentre eles: um marcador de ativação glial (S100B), dois marcadores de inflamação (MMP-9: matriz metaloproteinase-9) e molécula de adesão celular vascular (VCAM) e um marcador de trombose (vWF: Fator de Von Willebrand). Esses apresentaram altas taxas de especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de AVCi, sendo condizente com a clínica e imagem no evento agudo. Todavia, possui limitações referentes a qual papel se atribuiria a esses biomarcadores na terapêutica e prognóstico. (Goulart, 2014)

3.5 Biomarcadores associados à fibrose/remodelação, disfunção cardíaca, calcificação vascular

Segundo Hijazi et al. (2020), neste estudo, foi utilizada uma nova tecnologia de triagem de proteína de ensaio de extensão de proximidade usada pela primeira vez para triagem em massa para identificar biomarcadores associados a acidente vascular cerebral isquêmico ou embolia sistêmica durante tratamento anticoagulante em andamento em pacientes com fibrilação atrial.

Dos 268 biomarcadores únicos, os 6 mais promissores identificados associados com subsequente acidente vascular cerebral/ embolia sistêmica representam fibrose/remodelação (matriz metaloproteinase-9 e supressão solúvel da tumorigênese 2), disfunção cardíaca (NT-proBNP [N-terminal pro-B-tipo natriurético peptídeo]), calcificação vascular (osteopontina), metabolismo (sortilina) e integridade/isquemia da mucosa (fator trifólio-3).

4. Conclusão

4.1 Biomarcadores mais promissores

Em síntese, os biomarcadores que mostraram possuir mais relevância para o diagnóstico precoce e prognóstico na detecção de lesões cerebrais vasculares, durante e após o tratamento foram:

A proteína C-reativa, que por ser uma proteína produzida pelo fígado em resposta à inflamações não específicas, acaba por não se tornando tão útil quando usada isoladamente, porém quando elevada é um marcador confiável de pacientes com maior probabilidade de recaída, predizendo um mau prognóstico de infarto cerebral agudo.

O BPN por possuir uma forte associação com a embolia cerebral cardiogênica, aparentou ser promissor, porém sua relação com pacientes não cardiogênicos com isquemia da circulação anterior não se mostra conclusiva.

Além disso, dos biomarcadores metabólicos, os dois que mais causam entusiasmo são:

Osteocalcina, por possuir uma relação com o metabolismo energético, a memória e a resposta aguda ao estresse, mostrou-se benéfica no AVC isquêmico agudo, associada a uma maior probabilidade de melhora nos escores neurológicos e redução da morte neuronal, promovendo uma sobrevivência dos neurônios.

Ácidos graxos de cadeia curta, que contribuem no eixo intestino-cérebro, que por serem produtos da microbiota intestinal, quando em disbiose, afeta os resultados no decorrer do quadro neurovascular. Por conta dessa causalidade, quando aumentados, estão por ser indicador do aumento da inflamação, logo, pode-se deduzir uma menor recuperação desde a admissão até a alta e pior carga de sintomas na alta, segundo seu autor.

Por conseguinte, é relevante dizer que à abordagem da genotipagem como uma possível ferramenta para avaliar o risco do AVC é algo plausível, pois alguns polimorfismos genéticos, principalmente como o genótipo VV da enzima Manganês Superóxido Dismutase (MnSOD), foram associados a um maior risco de AVC. Outros polimorfismos que mostraram ser bastante interessantes foram as enzimas IECA I e IECA II, além de associações ao PAI-I e outros genes citados por Zou et al. (2019).

4.2 Biomarcadores combinados

Alguns biomarcadores, como proteína C-reativa e o peptídeo natriurético tipo B (BNP) mostraram-se promissores quando utilizados de maneira combinada na detecção de lesões cerebrais vasculares. Além disso, mediante a revisão, a osteocalcina e os SCFA mostram-se mais efetivos quando usados em conjunto, potencializando assim seus benefícios e sendo melhores preditores de lesão e pior prognóstico no AVC.

No entanto, é importante ressaltar que muitos desses biomarcadores ainda estão em fase de estudo e não são amplamente utilizados na prática clínica. São necessárias mais pesquisas para validar e aprofundar o conhecimento sobre esses biomarcadores e sua aplicação no diagnóstico e estratificação de risco do AVCi.

4.3 Conclusões gerais sobre a temática

Houve limitações quanto a nossa pesquisa, no que tange a procura de artigos que não fossem revisões de literatura e estudos dirigidos a assuntos mais específicos, tendo que colher informações e juntar dados a respeito dos aspectos que contemplavam nossa revisão.

Sugerimos que os próximos autores explorem mais sobre a temática no que tange o diagnóstico e prognóstico do AVCi, não negligenciando a atuação de biomarcadores, pois estudos baseados nesse argumento podem trazer benefícios econômicos e de tempo utilizado, além de diminuir a dependência do uso de imagens radiológicas. Portanto, deve ser realizado mais pesquisas na área para alcançar com maestria os objetivos do presente estudo.

Referências

- Backes, F. N. (2019). Biomarcadores séricos e prognóstico no acidente vascular cerebral isquêmico.
- Dias, K. C., Duarte, M. A. N. M., Silva, N. B., Izabel, M., Lopes, R., & Nogueira, M. A. R. J. (2017). Caracterização do paciente acometido por acidente vascular encefálico atendido no Centro de Reabilitação Lucy Montoro de São José dos Campos. *CEP*, 12220, 280.

- Ducci, R. D. P., Tessaro, C. L., Fontes, D. P., de Fraga, G. S., Cirino, R. H. D., Neto, F. D. N. L., Zetola, V. H. F., & Lange, M. C. (2022). Stroke-related mortality analysis in Paraná, Brazil, over 10 years. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 80(11), 1083-1089.
- Fernandes, E., Sobrino, T., Martins, VC, Lopez-Loureiro, I., Campos, F., Germano, J., Rodríguez-Pérez, M., Cardoso, S., Petrovykh, D. Y., Castillo, J., & Freitas, PP (2020). Quantificação no local de atendimento dos níveis séricos de fibronectina celular para estratificação de pacientes com AVC isquêmico. *Nanomedicina: Nanotecnologia, Biologia e Medicina*, 30, 102287.
- Goulart, V. A. M. (2014). Análise do perfil de aminoácidos em amostras de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI).
- Henry, N., Frank, J., McLouth, C., Trout, A. L., Morris, A., Chen, J., Stowe, A. M., Fraser, J. F., & Pennypacker, K. (2022). Short chain fatty acids taken at time of thrombectomy in acute ischemic stroke patients are independent of stroke severity but associated with inflammatory markers and worse symptoms at discharge. *Frontiers in Immunology*, 12, 5883.
- Hijazi, Z., Wallentin, L., Lindbäck, J., Alexander, J. H., Connolly, S. J., Eikelboom, J. W.; Ezekowitz, M. D., Granger, C. B., Lopes, R. D., Pol, T., Yusuf, S., Oldgren, J., & Siegbahn, A. (2020). Screening of multiple biomarkers associated with ischemic stroke in atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 9(24), e018984.
- Li, J., Lin, J., Pan, Y., Wang, M., Meng, X., Li, H., Wang, Y., Zhao, X., Qin, H., Liu, L., Wang, Y., & CNSR-III Investigators. (2022). Interleukin-6 and YKL-40 predicted recurrent stroke after ischemic stroke or TIA: analysis of 6 inflammation biomarkers in a prospective cohort study. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 131.
- Lopes, R. P., Gagliardi, V. D. B., Pacheco, F. T., & Gagliardi, R. J. (2022). Ischemic stroke with unknown onset of symptoms: current scenario and perspectives for the future. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80(12), 1262-1273.
- Lu, W. T., Du, W. T., Lu, D. S., You, J., & Li, H. Y. (2023). Predictive value of serum initial brain natriuretic peptide and troponin on functional prognosis in noncardiogenic patients with anterior and posterior circulation cerebral infarction. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80, 985-993.
- Meirelles, C. M., & Gomes, P. S. C. (2016). Combined effects of resistance training and carbohydrate-restrictive or conventional diets on weight loss, blood variables and endothelium function. *Revista de Nutrição*, 29, 543-554.
- Menti, E., Zaffari, D., Galarraga, T., Lessa, J. R. D. C., Pontin, B., Pellanda, L. C., & Portal, V. L. (2016). Early markers of atherosclerotic disease in individuals with excess weight and dyslipidemia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 106, 457-463.
- Mourão, A. M., Vicente, L. C. C., Abreu, M. N. S., Sant'Anna, R. V., De Meira, F. C. A., Xavier, R. M. D. B., Tanure, M. T. A., Vieira, E. L. M., De Souza, L. C., Miranda, A. S., Rachid, M. A., & Teixeira, A. L. (2020). Clinical and molecular correlates of the ASPECTS in the acute phase of stroke. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78, 262-268.
- Pascotini, E. T. Pascotini, E. T. (2016). A função da MnSOD Ala16Val, O stress oxidativo e marcadores de apoptose como biomarcadores em pacientes com Acidente Vascular Encefálico Crônico. *Blucher Medical Proceedings*, 7, 77-83.
- Pikula, A., Beiser, A. S., DeCarli, C., Himali, J. J., Debette, S., Au, R., Selhub, J., Toffler, G. H., Wang, T. J., Meigs, J. B., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., Wolf, P. A., Vasan, R. S. & Seshadri, S. (2012). Multiple biomarkers and risk of clinical and subclinical vascular brain injury: the Framingham Offspring Study. *Circulation*, 125(17), 2100-2107
- Raj, V., Charles, S., Goenka, L., Ramamoorthy, T., Mala, K., Kumarasamy, S., & George, M. (2021). Avaliação da Senescência de Células Sanguíneas Mononucleares Periféricas e na Disfunção Endotelial entre Adultos com Alto Risco Cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 116, 37-47.
- Salvarani, M. (2017). Biomarcadores moleculares relacionados à presença de acidente vascular encefálico e síndrome torácica aguda em anemia falciforme.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.
- Wu, J., Dou, Y., Liu, W., Zhao, Y. & Liu, X. (2020). Osteocalcin improves outcome after acute ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*, 12(1), 387.
- Zou, R., Zhang, D., Lv, L., Shi, W., Song, Z., Yi, B., Lai, B., Chen, Q., Yang, S., & Hua, P. (2019). Bioinformatic gene analysis for potential biomarkers and therapeutic targets of atrial fibrillation-related stroke. *Journal of translational medicine*, 17(1), 1-12.