

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO
ESPÍRITO SANTO - IFES - CAMPUS VILA VELHA
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

ALEXANDRE VASCONCELOS DE PAULA

**USO DE BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DE
ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO : UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Vila Velha
2022

ALEXANDRE VASCONCELOS DE PAULA

**USO DE BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DE
ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO : UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à Coordenadoria do Curso de Biomedicina do Instituto Federal do Espírito Santo, Campus Vila Velha, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina

Orientador : Professor Msc. Edgar Hell Kampke

VILA VELHA-ES

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P324u Paula, Alexandre Vasconcelos de

Uso de biomarcadores para diagnóstico e monitoramento de acidente vascular encefálico: uma revisão de literatura. / Alexandre Vasconcelos de Paula. Vila Velha, 2022.

42 f. : il. col., 30 cm.

Inclui bibliografia.

Orientador: Msc. Edgar Hell Kampke.

TCC (Graduação) – Instituto Federal do Espírito Santo, Campus Vila Velha, Coordenadoria do Curso de Bacharelado em Biomedicina, 2022.

1. Acidente vascular cerebral. I. Kampke, Edgar Hell. II. Instituto Federal do Espírito Santo. III. Título.

Valéria Rodrigues de Oliveira CRB6/ES-477



ATA DE DEFESA Nº 5/2022 - VVL - CCBB (11.02.34.01.08.02.10)

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Vila Velha-ES, 15 de dezembro de 2022.

ATA DE DEFESA DE TCC

Aos vinte e dois dias do mês de novembro do ano de 2022, a banca presidida pelo professor Edgar Hell Kampke e composta por Robison Pimentel Garcia Junior e Marcella Porto Tavares, reuniu-se para a defesa do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "USO DE BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA", apresentado por Alexandre Vasconcelos de Paula do Curso Superior de Biomedicina. Após a apresentação do trabalho e arguição, a banca examinadora deliberou concluindo pela **APROVAÇÃO** do Trabalho de Conclusão de Curso, desde que o estudante entregue o Trabalho de Conclusão de Curso corrigido, conforme as considerações realizadas pela Banca Examinadora e sob supervisão do orientador, à Biblioteca Zilma Coelho Pinto do Ifes/Vila Velha, como requisito necessário para solicitação de colação de grau. A banca examinadora, ainda, atribuiu nota 94 ao trabalho.

(Assinado digitalmente em 19/12/2022 08:20)

EDGAR HELL KAMPKE

PROFESSOR DO ENSINO BÁSICO TÉCNICO E TECNOLÓGICO-SUBSTITUTO

VVL - CCBB (11.02.34.01.08.02.10)

Matricula: 3297748

(Assinado digitalmente em 16/12/2022 13:41)

MARCELLA PORTO TAVARES

DIRETOR - TITULAR

VVL-DPPE (11.02.34.10)

Matricula: 1219003

(Assinado digitalmente em 19/12/2022 10:19)

ROBISON PIMENTEL GARCIA JUNIOR

PROFESSOR DO ENSINO BÁSICO TÉCNICO E TECNOLÓGICO

VVL-CCTB (11.02.34.01.08.02.05)

Matricula: 1498500

(Assinado digitalmente em 15/12/2022 18:50)

ALEXANDRE VASCONCELOS DE PAULA

DISCENTE

Matricula: 9999302243

Processo Associado: 23187.005357/2022-62

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ifes.edu.br/public/documentos/index.jsp> informando seu número: 5, ano: 2022, tipo: ATA DE DEFESA, data de emissão: 15/12/2022 e o código de verificação: 32a3286d11

Declaro, para fins de pesquisa acadêmica, didática e técnico-científica, que este Trabalho de Conclusão de Curso pode ser parcialmente utilizado, desde que se faça referência à fonte e à autora.

Vila Velha, ___ de ___ de ____.

Alexandre Vasconcelos de Paula

RESUMO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é uma doença recorrente em todo o mundo com altos índices de mortalidade e incapacidade. Para garantir a sobrevivência e a qualidade de vida das pessoas acometidas, evitando o agravamento dos sintomas e o desenvolvimento de sequelas permanentes é necessário um diagnóstico rápido bem como ferramentas para o constante monitoramento do paciente,. Desta maneira, é de grande valia a descoberta e aperfeiçoamento de ferramentas que concedam, rapidamente, ao profissional da saúde um panorama do estado do paciente. O uso de biomarcadores é uma solução possível, uma vez que sua coleta é feita de maneira minimamente invasiva e sua medição pode ser feita por procedimentos laboratoriais. O trabalho presente busca, na literatura, biomarcadores potenciais para serem usados durante casos de AVE.

Palavras Chave: “Biomarcadores no AVE” , “Biomarcadores sanguíneos no AVE Isquêmico” , “Biomarcadores no prognóstico de AVE”, “Biomarcadores no diagnóstico de AVE” , “Biomarcadores para a diferenciação entre tipos de AVE”

ABSTRACT

Cerebral Stroke (AVE) is a recurring disease all across the world with high rates of mortality and disability. To ensure the survival and quality of life of stricken people, avoiding the aggravation of symptoms and permanent disabilities, a rapid diagnosis, as well as tools for constant monitoring of the patient's health are needed. This way, the discovery and enhancement of tools that give the healthcare professional, in a rapid manner, a scope on the patient's current health state, is of great value. The use of biomarkers is a possible solution, since their sample collection is made in a minimally invasive manner and its analysis can be made with laboratory procedures. This review searches in literature for potential biomarkers to be used in cases of cerebral stroke.

Palavras Chave : "Biomarkers on stroke", "Blood Biomarkers on ischemic stroke" , "Biomarkers on stroke prognosis", "Biomarkers on stroke diagnosis", "Biomarkers use during stroke differentiation", "Stroke and biomarkers and brain damage"

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Taxas de Mortalidade por AVE por 100 mil habitantes ao redor do mundo

Figura 2: Graphical Abstract: Uso de Biomarcadores para Diagnóstico e Monitoramento de Acidente Vascular Encefálico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Taxas de Mortalidade por AVE por 100 mil habitantes no estado do Espírito Santo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A2-PI - Inibidor de plasmina alfa 2
ADAMTS13 - protease de clivagem do fator de von Willebrand
Apo A-I - Apolipoproteína A-I
Apo B - Apolipoproteína B
AVE- Acidente Vascular Encefálico
GFAP - proteína fibrilar ácida da glia
HDL -High-Density Lipoprotein
hsPCR - Proteína C-reativa de alta sensibilidade
LCN2 - Lipocalina-2
LCR - Líquido Cefalorraquidiano
LDL - Low Density Lipoprotein
mRS - escala modificada de Rankin
NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale
NMDA - N-metil-D-aspartato
NSE- Enolase específica neuronal
PBM - proteína base de mielina
PCR - Proteína C-Reativa
PLAGC - proteína de ligação a ácidos graxos do tipo coração.
RBP4 - Proteína de Ligação do Retinol 4
rtPA - ativador do plasminogênio recombinante
SYK - proteína-tirosina quinase SYK
tPA - ativador do plasminogênio
TREM-1 - Receptores de ativação em células mielóides 1
VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial
vWF - Fator von williebrand

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA	15
3 DESENVOLVIMENTO	16
3.1 DEFINIÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO E BIOMARCADORES	16
3.2 BIOMARCADORES NO AVE	17
3.2.1 Biomarcadores de diagnóstico diferencial:	17
3.2.1.1 Proteína Fibrilar Ácida Da Glia (GFAP)	17
3.2.1.2 Proteína S100 β	18
3.2.1.3 Enolase específica neuronal (NSE)	19
3.2.1.4 Proteína de Ligação a Ácidos Graxos do Tipo Coração (PLAGC)	20
3.2.1.5 Eritrócitos e bilirrubina no líquido cefalorraquidiano durante hemorragia subaracnóidea espontânea	20
3.2.2 Biomarcadores de AVE isquêmico e formação de trombos	20
3.2.2.1 Apolipoproteínas	20
3.2.2.2 Fator de Von Williebrand (VWF) e Protease de Clivagem do Fator de Von Williebrand (ADAMTS13)	22
3.2.2.3 Inibidor de Plasmina Alfa 2 (A2-PI)	22
3.2.2.4 Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1 (PAI-1)	23
3.2.2.5 Homocisteína e Homocisteína-Tiolactona	24
3.2.3 Biomarcadores de prognóstico:	25
3.2.21 Interleucina-6 (IL-6)	25
3.2.8 Proteína C-Reativa (PCR)	25
3.2.10 Metaloproteinases de Matriz (MMPs)	26
3.2.15 Receptores de ativação em células mielóides 1 (TREM-1)	27
3.2.4 MicroRNA'S (miRNAs)	28
3.2.18 Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)	29
3.2.7 Correlação entre Interleucina 1-Beta (IL 1-B) e sistema ASPECTS	29
3.2.19 Lipocalina-2 (LCN2)	30
3.2.20 Copeptina	30
3.2.14 Molécula de adesão intercelular-3 (ICAM-3)	31
3.3 VANTAGENS E DESAFIOS A SEREM CONSIDERADAS COM USO DE BIOMARCADORES NO AVE	32
3.4 CONCLUSÃO	35
3.5 REFERÊNCIAS:	37

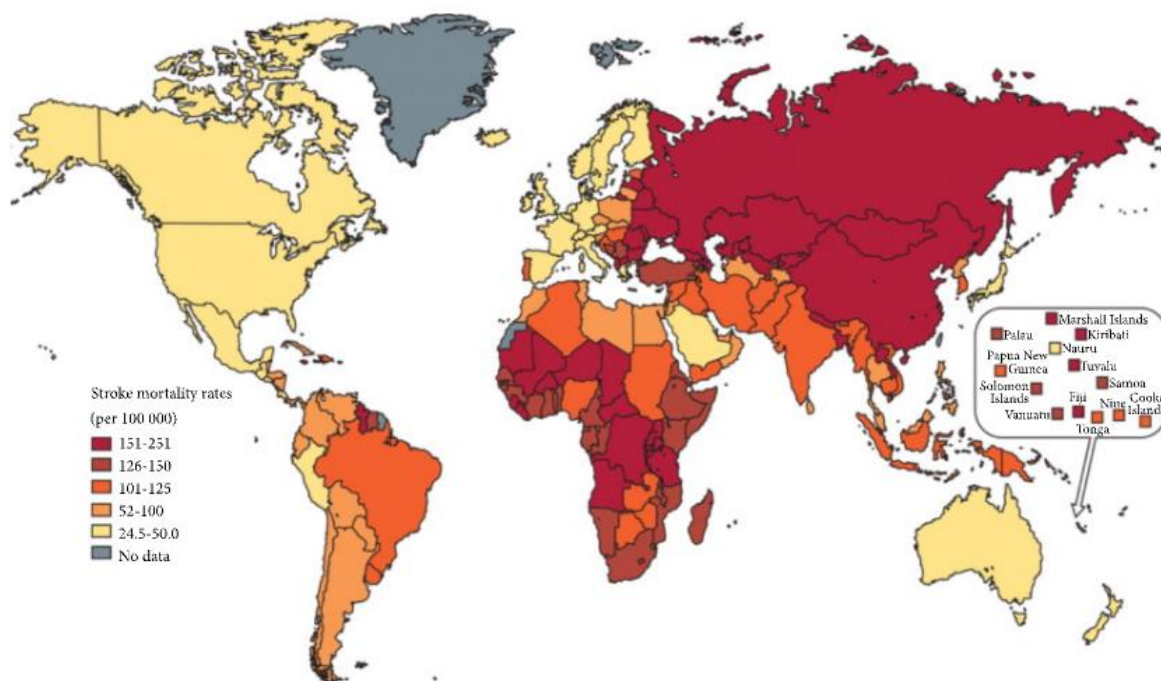
1 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é uma doença decorrente do rompimento ou obstrução de vasos sanguíneos em áreas do cérebro, acarretando na interrupção da oxigenação e morte cerebral localizada na área afetada. Dependendo se o AVE foi causado por obstrução ou rompimento dos vasos sanguíneos, este pode ser classificado respectivamente como isquêmico ou hemorrágico.

Os AVEs não só configuram uma das maiores causas de morte no Brasil e no mundo, com números chegando à aproximadamente 6 milhões de mortes anuais ao redor do mundo (Bulygin et al., 2020), como também são extremamente incapacitantes, pois o dano cerebral leva a diversas sequelas, por vezes irreversíveis, capazes de impedir o paciente acometido de realizar determinadas funções e atividades pelo resto de sua vida. Cerca de 50% dos pacientes acometidos por AVEs levam algum tipo de sequela após a doença(Donkor 2018).

A figura e a tabela abaixo representam a distribuição das taxas de mortalidade por AVE, a cada 100 mil habitantes, ao redor do mundo, no Brasil e no Espírito Santo.

Figura 1: Taxas de Mortalidade por AVE por 100 mil habitantes ao redor do mundo



Fonte: DONKOR, Eric S. 2018. Figure 1. Disponível em : <https://www.hindawi.com/journals/srt/2018/3238165/> Acesso em : 16 set. 2022

Tabela 1: Taxas de Mortalidade por AVE por 100 mil habitantes no estado do Espírito Santo.

Regiões	2012	2013	2014	2015	2016
Central	23,3	21,9	22,4	18,7	20,2
Sul	24,5	26,8	24,0	22,6	19,4
Norte	23,5	18,0	19,2	14,8	17,6
Metropolitana	17,5	14,0	14,1	12,7	12,7
Estado ES	20,3	17,9	17,7	15,6	15,6

Fonte: ESPÍRITO SANTO, Secretaria de Estado da Saúde. **Abordagem aos Pacientes com Acidente Vascular Cerebral**. 2018. Disponível em :<<https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Protocolo/Paciente%20com%20Acidente%20Vascular%20Cerebral.pdf>> Acesso em : 20 set. 2022

Por ser uma doença tão impactante na vida do paciente que a desenvolve, são estudadas diversas maneiras de oferecer melhorias em todas as etapas clínicas, visando melhorias no tratamento e prognóstico, proporcionando assim maior chances de sobrevivência do paciente e com a melhor qualidade de vida possível.

Neste contexto, o uso de biomarcadores se oferece como ferramenta útil para a avaliação do quadro clínico do paciente e para uma tomada de decisão mais eficiente pelos profissionais de saúde, uma vez que seus níveis estão diretamente relacionados às funções biológicas do organismo, tornando os níveis anormais de um biomarcador em um sinal de possível estado patológico de determinada função do organismo do paciente. Desta forma, este trabalho tem como objetivo a revisão da literatura relacionada ao uso de biomarcadores como ferramenta de auxílio nas etapas do tratamento de pacientes acometidos por Acidente Vascular Encefálico.

2 METODOLOGIA

Foram realizadas buscas em bancos de dados por artigos que relacionavam o uso de biomarcadores durante as etapas clínicas do tratamento de pacientes acometidos por AVE

Os bancos de dados pesquisados foram Google Scholar, PubMed, MEDLINE, SciELO filtrando-se os artigos por data de publicação entre 2015 e 2022. Baseando-se no resumo dos artigos, foram excluídos aqueles que não citavam o uso de biomarcadores no contexto de AVE, bem como aqueles que citavam biomarcadores, porém apenas no contexto de outras doenças. No total, foram utilizados 45 artigos.

Para a pesquisa neste banco de dados foram utilizados como palavras-chave: “Biomarkers on stroke”, “Blood Biomarkers on ischemic stroke” , “Biomarkers on stroke prognosis”, “Biomarkers on stroke diagnosis”, “Biomarkers use during stroke differentiation”, “Stroke and biomarkers and brain damage”

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 DEFINIÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO E BIOMARCADORES

A organização mundial da saúde define AVE como um déficit cerebral de rápido início, ocasionado por isquemia no local afetado, com duração superior à 24 horas ou que resulta em óbito (Bonaventura et al., 2016). Este também pode ser definido como uma parada no suprimento de oxigênio para o cérebro em decorrência do comprometimento de vasos sanguíneos encarregados de irrigar a área cerebral acometida. Existem dois tipos principais de AVE. O primeiro, responsável por cerca de 80% dos casos totais de AVE, é o isquêmico. O AVE isquêmico consiste na formação de trombos em vasos sanguíneos cerebrais, o que acarreta no obstrução destes e, portanto, no impedimento da circulação sanguínea na área afetada, levando à morte celular no local afetado devido à falta de oxigenação. O segundo tipo de AVE, mais raro, e responsável por 20% dos acometimentos, é o AVE hemorrágico, que é caracterizado pelo rompimento do vaso sanguíneo, levando à hemorragia interna na área em questão.(Donkor, 2018).

Dentre os fatores de risco para AVE estão fatores não-modificáveis como idade, sexo e etnia e modificáveis como hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo, etilismo, doenças cardiovasculares e estilo de vida sedentário. Fatores modificáveis, segundo dados do Interstroke Study, são responsáveis por 90% dos casos da doença. (Donkor, 2018). Tal fato condiz com os números de mortalidade atuais desta doença, uma vez que o estilo de vida de muitas pessoas na sociedade atual tende a favorecer o desenvolvimento destes fatores de risco.

Biomarcadores são definidos, de acordo com a National Institutes of Health, como qualquer indicador biológico que possa ser medido e quantificado a fim de avaliar a função biológica normal ou patológica. (Branco et al., 2016). Tatuene e Jickling

(2020), definem biomarcadores como sendo quaisquer indicadores objetivos capazes de auxiliar em decisões clínicas e prever resultados ao indicar condições normais ou patológicas para determinada doença.

Neste contexto, o uso de biomarcadores é citado na literatura como uma proposta promissora na avaliação do quadro clínico de pacientes acometidos por esta doença, nas mais diversas etapas clínicas, desde a prevenção até o tratamento e prognóstico, por serem testes capazes de serem realizados de maneira relativamente fácil e com pouco desconforto ao paciente em comparação a outros procedimentos clínicos realizados durante o quadro de AVE, em especial aos procedimentos atuais de diagnóstico, que consistem em exames de imagem, como ressonância magnética e tomografia computadorizada, testes com custo relativamente elevado e com considerável grau de desconforto ao paciente.

3.2 BIOMARCADORES NO AVE

A partir da literatura estudada neste trabalho, foi observado o uso do estudo de biomarcadores em diversos períodos clínicos da doença, desde a identificação de riscos, diagnóstico e prognóstico da doença. Abaixo estão listados biomarcadores encontrados na literatura e seus usos citados no contexto de AVE.

3.2.1 Biomarcadores de diagnóstico diferencial:

3.2.1.1 Proteína Fibrilar Ácida Da Glia (GFAP)

A Proteína Fibrilar Ácida da Glia é uma proteína filamentosa, presente no tecido cerebral, tem função estrutural nas células do sistema nervoso. Diante de lesão tecidual, durante o AVE hemorrágico, esta proteína, que anteriormente era apenas encontrada na região cerebral, é liberada na corrente sanguínea, sendo assim, este biomarcador é usado na diferenciação de subtipos de AVE, uma vez que em casos de AVE isquêmico, tal liberação não ocorre devido ao não extravasamento de sangue. Este processo de diferenciação entre subtipos de AVE por este biomarcador é feito

tanto independentemente, quanto associado a outros marcadores.(Vijayan e Reddy (2016))

Vijayan e Reddy (2016), apontaram um estudo onde a GFAP é utilizada em conjunto com a proteína N-metil-D-aspartato (NMDA) como ferramenta de diagnóstico. Estes biomarcadores conseguiram diferenciar AVE isquêmico e AVE hemorrágico em até 12 horas após o início do ataque.

Também usado como biomarcador em conjunto com a GFAP é a Proteína de Ligação do Retinol 4 (RBP4). Esta proteína transporta retinol, que no cérebro é oxidado em ácido retinóico, que por sua vez atua como regulador inflamatório e auxilia na reparação tecidual de lesões isquêmicas. Níveis aumentados de RBP4 juntamente com níveis diminuídos de GFAP apontam para maior possibilidade de AVE isquêmico, auxiliando assim na diferenciação do tipo de AVE do paciente. (Llombart et al., 2015).

Em uso independente, foi apontada uma sensibilidade de 81% e especificidade de 95% por parte da GFAP para o diagnóstico diferencial para AVE hemorrágico (Katan e Elkind, 2018).Dagonnier et al., (2021) apontaram sensibilidade de 84% e especificidade de 96% no diagnóstico diferencial para amostras coletadas em até 4 horas e meia desde o início dos sintomas. Quanto à janela terapêutica, Katsanos et al., (2017) apontaram como janela terapêutica ótima para análise da GFAP em teste de diferenciação como sendo em até duas horas do início do AVE.

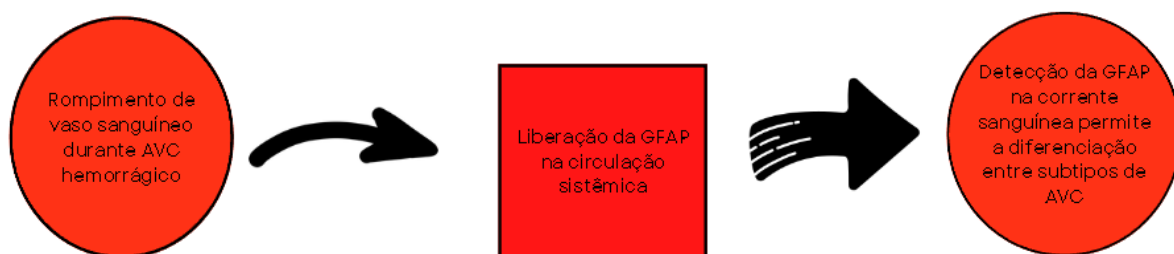


Figura : Esquema ilustrativo do mecanismo da GFAP para diagnóstico diferencial entre subtipos de AVE

Fonte: Autoria própria.

3.2.1.2 Proteína S100β

Outra proteína estrutural do sistema nervoso utilizada como biomarcador é a proteína S100B. Trata-se de uma proteína glial encontrada nos astrócitos e que participa em

processos intra e extracelulares do sistema nervoso. Esta proteína, assim como a GFAP, possui níveis ínfimos na circulação sistêmica, desta maneira, sendo capaz de auxiliar no diagnóstico diferencial caso seja detectada em exames sanguíneos (Glushakova et al., 2016).

Zhou et al., (2016), correlacionou concentrações de S100 β com a escala de gravidade do AVE, medida através da National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), bem como observou níveis significativamente maiores da proteína em pacientes com AVE hemorrágico se comparado a níveis encontrados em AVEs isquêmicos, evidenciando sua utilidade na diferenciação dos tipos de AVE. Estes pesquisadores apontaram taxas de 95,7% e 70,4%, respectivamente, na sensibilidade e especificidade na diferenciação entre AVE isquêmico e hemorrágico. Ademais, a S100 β em concentrações elevadas foi associada com o risco de hemorragia mediante tratamento com ativador do plasminogênio recombinante (rtPA), com especificidade de 46% e sensibilidade de 82% (Dagonnier et al., 2021)

3.2.1.3 Enolase específica neuronal (NSE)

A NSE é uma enzima que tem participação na cascata de glicólise do cérebro. Geralmente possui níveis sanguíneos baixos, contudo, durante um AVE, a NSE é liberada na corrente sanguínea sistêmica. A presença deste biomarcador na corrente sanguínea torna possível a dedução da ocorrência de extravasamento sanguíneo e de danos cerebrais, como por exemplo, o comprometimento da barreira hematoencefálica (Glushakova et al., 2016).

Dolati, et al., 2021 apontam proporcionalidade entre o nível de NSE detectado no sangue com o tamanho do infarto cerebral causado pelo AVE. Outro estudo comparativo correlacionou os níveis sanguíneos de NSE durante o tratamento de AVE isquêmico com terapia trombolítica via rtPA com prognóstico desfavorável e mortalidade do paciente em até 90 dias após o AVE (Lu et al., 2015).. Pacientes com níveis sanguíneos de NSE acima da média tiveram tendência a prognóstico ruim e maior taxa de mortalidade, conforme refletido nos valores atribuídos a cada paciente pela escala NIHSS (Glushakova et al., 2016), ao passo que, pacientes que tiveram reperfusão bem sucedida da área de penumbra isquêmica tiveram diminuição tanto na escala NIHSS quanto nos níveis de NSE .(Lu et al., 2015).

3.2.1.4 Proteína de Ligação a Ácidos Graxos do Tipo Coração (PLAGC)

Segundo Tatuene e Jickling (2020), certas proteínas na corrente sanguínea podem, potencialmente, auxiliar na diferenciação de AVEs de outros distúrbios com características similares.

Dentre os marcadores estudados por estes autores está a proteína de ligação a ácidos graxos do tipo coração (PLAGC), uma proteína presente nos cardiomiócitos, que está associada ao metabolismo de ácidos graxos. Esta proteína é liberada facilmente na corrente sanguínea em caso de lesão no miocárdio, sendo assim uma proteína detectável em caso de infarto agudo do miocárdio, condição com sintomas similares a um AVE, auxiliando assim no diagnóstico diferencial.

3.2.1.5 Eritrócitos e bilirrubina no líquido cefalorraquidiano durante hemorragia subaracnóidea espontânea

A Hemorragia subaracnóidea espontânea é um subtipo raro de AVE hemorrágico que ocorre durante o rompimento de um aneurisma na região subaracnóidea. Durante esse processo, parte do sangue extravasado do aneurisma pode contaminar o líquido cefalorraquidiano (LCR). Apesar do procedimento diagnóstico mais comum para esta condição ser a tomografia computadorizada, pode ser realizada a punção lombar para a retirada e análise do LCR do paciente como procedimento de diagnóstico suplementar. Caso tenha ocorrido a contaminação deste líquido por eritrócitos, sua degradação resultará na formação de bilirrubina, ocasionando uma condição denominada xantocromia, que consiste na coloração amarelada do LCR devido à presença dessa substância. A detecção de Xantocromia pode ser feita ao submeter o LCR retirado do paciente por punção lombar à um exame de espectrofotometria. (Macdonald e Schweizer, 2016).

3.2.2 Biomarcadores de AVE isquêmico e formação de trombos

3.2.2.1 Apolipoproteínas

Apolipoproteínas também foram traçadas como possível marcador para o diagnóstico de AVE. As apolipoproteínas são proteínas estruturais de diversas lipoproteínas do

organismo. Dentre as apolipoproteínas estudadas no contexto de AVE, as mais notáveis são a Apolipoproteína B (Apo B) e a Apolipoproteína A-I (Apo A-I), que tem função estrutural de colesterol como Low-Density Lipoprotein (LDL) e High-density Lipoprotein (HDL) (Tian et al., 2016).

Níveis baixos de Apo A-I contribuem para menor ação do HDL no sangue, o que torna o paciente mais propenso à formação de trombos de um quadro de AVE isquêmico. Em um estudo comparativo feito para a eficácia de biomarcadores no diagnóstico e diferenciação de AVEs, a Apo A-I foi cotada como eficaz na diferenciação dos tipos de AVE no estágio agudo da doença, uma vez que os níveis deste marcador encontravam-se menores em pacientes com AVE isquêmico quando comparados a grupos controle e pacientes com AVE hemorrágico (Walsh et al., 2016).

Além disso, foi medida a eficácia de uma relação entre Apo B e Apo A-1, uma vez que estas são proteínas estruturais de componentes de ações antagônicas no contexto de AVE isquêmico. Segundo Tian et al., 2016, pacientes de um estudo feito em uma população chinesa com maior razão Apo B/Apo A-1 tiveram maior incidência de AVE isquêmico.

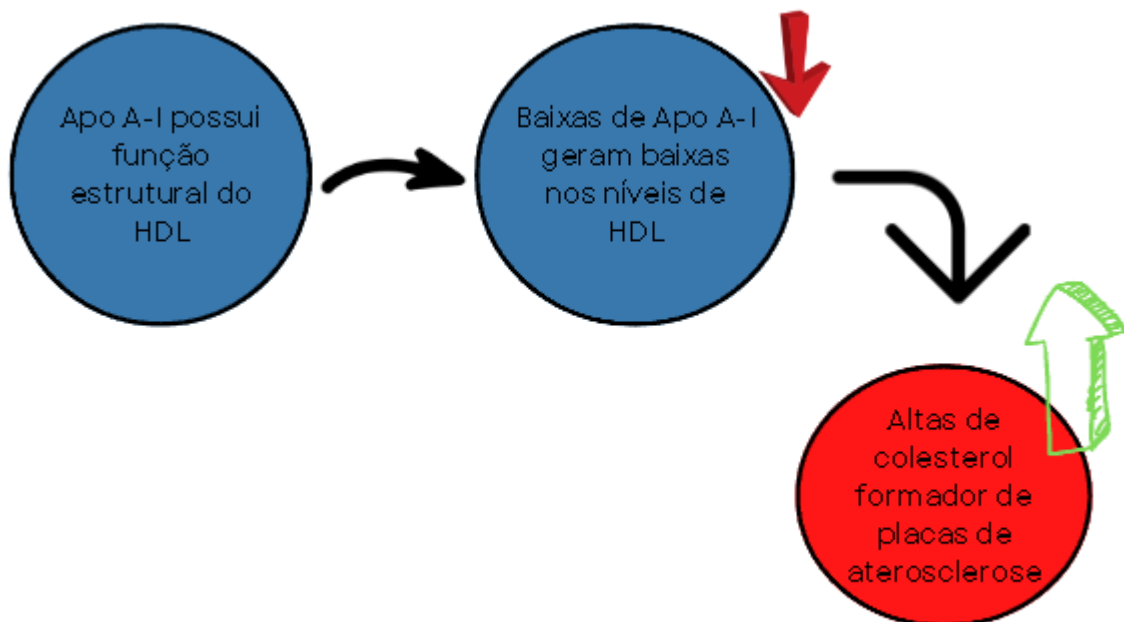


Figura 2: Esquema ilustrativo do mecanismo da Apo A-1 no AVE

Fonte: Autoria Própria

3.2.2.2 Fator de Von Williebrand (VWF) e Protease de Clivagem do Fator de Von Williebrand (ADAMTS13)

O Fator von williebrand (vWF), é uma proteína com função pró-coagulativa, que auxilia na agregação plaquetária para a formação de coágulos, pode ser secretada em excesso pelo endotélio em situações de lesão ou hipóxia (Buchtele et al., 2018). Segundo Bustamante et al.,(2020) o vWF tem sua ação regulada pela proteína protease de clivagem do fator de von Willebrand (ADAMTS13), cuja função é degradar o vWF. Contudo, em casos onde há diminuição de ADAMTS13, há a possibilidade de ocorrer alta nos níveis de vWF, o que ocasiona problemas trombóticos, dentre estes, o AVE isquêmico. De acordo com os autores, foram encontrados níveis reduzidos de ADAMTS13 em estudos analisando pacientes vítimas de AVE isquêmico. Além disso, a proteína ADAMTS13 foi associada com processo de recanalização durante o prognóstico devido à altas nos seus níveis em pacientes onde ocorreu tal processo nos vasos sanguíneos após AVE isquêmico (Bustamante et al.,2020; Buchtele et al., 2018).

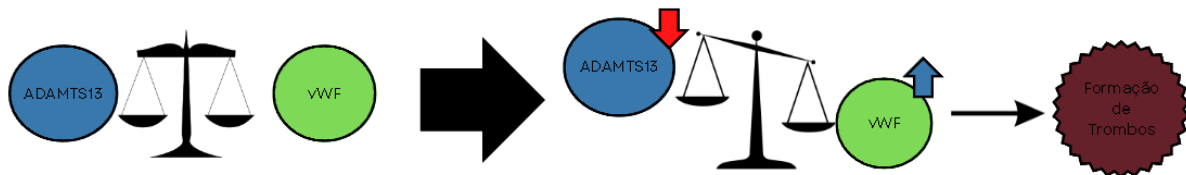


Figura : Esquema ilustrativo do mecanismo do vWF e da ADAMTS13 no AVE.

Fonte: Autoria própria.

3.2.2.3 Inibidor de Plasmina Alfa 2 (A2-PI)

O inibidor de plasmina alfa 2 (A2-PI) é uma protease produzida no fígado que tem fator pró-coagulatório, atuando ao inibir a plasmina, uma das principais proteínas anticoagulantes do organismo. Níveis sanguíneos aumentados de A2-PI, portanto, favorecem a formação de trombos. No contexto dos AVEs, o A2-PI foi observado como indicador de recorrência de AVEs com etiologia aterosclerótica. (Andone et al., 2021)

Reed et al., (2021), relatou experimento a fim de correlacionar níveis de A2-PI com seus efeitos no AVE isquêmico durante tratamento com rtPA. Os resultados mostraram correlação inversamente proporcional entre níveis de rtPA e reperfusão bem sucedida da área afetada após o AVE.

3.2.2.4 Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1 (PAI-1)

O PAI-1 é uma serino-protease que atua inibindo tPA e uroquinase (uPA), dois ativadores do plasminogênio e impede que esses transformem este em plasmina, e conseqüentemente, degradem substâncias formadoras de coágulo, como a fibrina (Chan et al., 2018). Desta maneira, este biomarcador, quando em altos níveis causa resistência ao tratamento trombolítico e efeito pró-trombólise (Andone et al., 2021). Segundo estudo experimental feito por Chan et al., 2018, a inibição de PAI-1 em ratos hipertensos, diminuiu os danos cerebrais durante eventos de infarto, sugerindo que esta substância tenha capacidade de provocar ação pró-isquêmica. Níveis plasmáticos de PAI-1 foram também correlacionados com a obesidade, que é considerada um dos principais fatores de risco para AVE e outras doenças vasculares (Chen et al., 2017). Segundo os autores, o tecido adiposo humano age como depósito desta substância, contribuindo assim para o eventual aumento dos níveis sanguíneos do biomarcador.

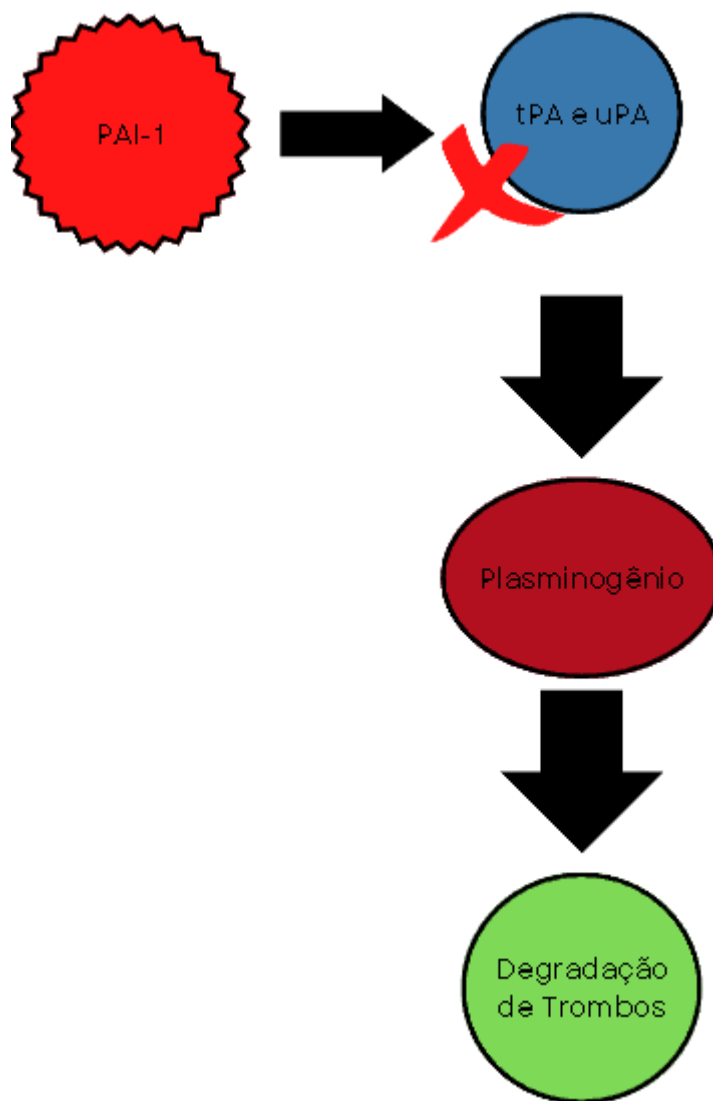


Figura : Esquema ilustrativo do mecanismo do PAI-1 no AVE

Fonte: Autoria própria

3.2.2.5 Homocisteína e Homocisteína-Tiolactona

Homocisteína é um aminoácido não proteico metabolizado a partir da metionina. Em níveis altos, esta substância é transformada em Homocisteína-tiolactona, um composto altamente reativo que se liga a resíduos de lisina em diversos compostos proteicos, causando sua desnaturação e precipitação nos vasos sanguíneos, formando coágulos. (Sharma et al., 2015).

Enquanto a relação entre a homocisteína e o AVE ainda é pouco clara, existem estudos na literatura relacionando níveis sanguíneos deste biomarcador com casos

da doença. Em estudo feito por Harris et al., (2019), foi testada a correlação dos níveis sanguíneos de Homocisteína em pacientes com AVE isquêmico com a gravidade do ataque na escala NIHSS. O estudo mostrou que pacientes com níveis elevados de homocisteína tinham tendência a um AVE com escala NIHSS mais alta que em pacientes cujos níveis estavam baixos ou normalizados. Shi et al., 2018 correlacionou níveis de Homocisteína total com a recorrência de AVE. Estes pesquisadores encontraram correlação significativa entre níveis elevados de homocisteína e recorrência de AVE isquêmico.

3.2.3 Biomarcadores de prognóstico:

3.2.21 Interleucina-6 (IL-6)

A interleucina 6 é uma citocina inflamatória com função de recrutamento de células através de sua ação como mensageiro molecular entre leucócitos e o endotélio. A IL-6 é comumente associada com piora em quadros de AVE, uma vez que sua ação amplia a resposta inflamatória do organismo na região isquêmica, o que leva a maiores danos teciduais. Ng et al., (2017), não só apontaram relação entre níveis altos de IL-6 com piora no quadro de AVE, como também proporcionalidade entre os níveis deste biomarcador com a PCR.

A IL-6 também foi apontada como um fator que influencia no recrutamento de outras substâncias e biomarcadores que influenciam no quadro de AVE. Esenwa e Elkind (2016) apontam associação da IL-6 com a produção de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsPCR), substância altamente estudada por sua capacidade de formação de trombos por vias inflamatórias. Desta maneira, os cientistas evidenciaram possível associação da IL-6 com riscos de AVE, especialmente de origem cardioembólica.

3.2.8 Proteína C-Reativa (PCR)

Outro biomarcador inflamatório mencionado é a Proteína C-Reativa (PCR). A PCR é uma proteína produzida no fígado envolvida na mediação da ativação de diversos mecanismos inflamatórios.(Hutanu et al., 2018).

Zhang e Bi (2020) associam níveis altos de PCR com risco aumentado para doenças cerebrais. Durante altas nos níveis de PCR, a função endotelial dos vasos sanguíneos é comprometida, gerando lesões através da migração de células musculares lisas vasculares. Estas lesões, nos vasos sanguíneos cerebrais, podem causar piora no quadro de AVE, bem como sequelas cognitivas.

Em um estudo recente, os níveis residuais de Proteína C- Reativa altamente sensível em pacientes de AVE isquêmico agudo e ataque isquêmico transitório foram analisados de forma independente e relacionados com níveis de colesterol LDL em busca de determinar o prognóstico desses pacientes. Em ambos os casos, os níveis de PCR altamente sensível, quando em alta, apontou para maior probabilidade de recorrência de AVE em até 1 ano. (Li et al.,2021).

Hutaru et al., 2018 associaram, estatisticamente, níveis altos de PCR na admissão do paciente, com prognóstico ruim em até 3 meses após o AVE isquêmico. Este mesmo estudo também associou alta de PCR com degeneração e maior propensão de pacientes à sequelas cognitivas.

3.2.10 Metaloproteinases de Matriz (MMPs)

Simats et al., (2016) apontam sobre as Metaloproteinases de matriz (MMPs), que participam da desregulação da barreira hemato encefálica. A expressão de MMP-9 é aumentada durante a isquemia, devido ao aumento da resposta inflamatória. A MMP-9 atua na destruição da camada basal da barreira hematoencefálica ao degradar seus constituintes como colágeno, fibronectinas e proteoglicanos. Esta perturbação na barreira hemato encefálica permite um maior fluxo sanguíneo para regiões isquêmicas, podendo levar o AVE a evoluir para hemorrágico, especialmente durante o tratamento com tPA.

Bsat et al., (2021) mostraram estudo onde níveis elevados de MMP-9 na fase aguda do AVE isquêmico (com níveis máximos em 24 horas após aparecimento dos sintomas) foram correlacionados proporcionalmente com a severidade do AVE e o desenvolvimento de sequelas. Neste estudo, pacientes que tiveram sequelas motoras tiveram níveis de MMP-9 maiores do que pacientes sem esta sequela.

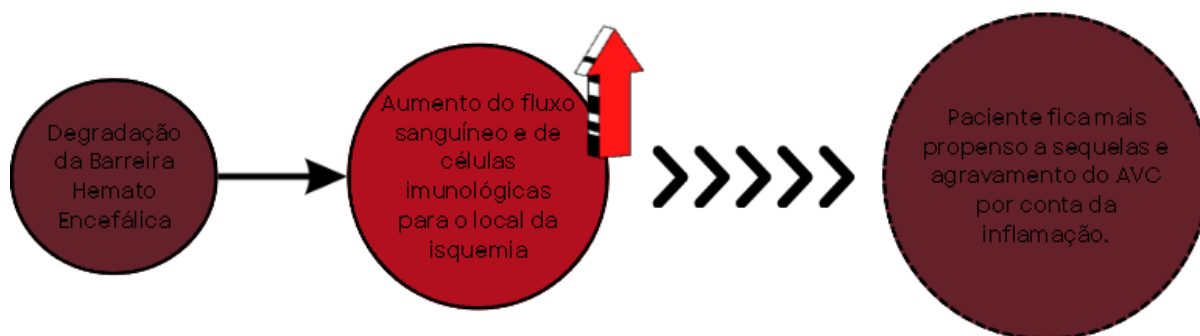


Figura : Esquema ilustrativo do mecanismo das Metaloproteinases de Matriz.

Fonte: Autoria própria

3.2.15 Receptores de ativação em células mielóides 1 (TREM-1)

TREM-1 é uma proteína pró-inflamatória que funciona como receptor celular, atuando na resposta inflamatória inata através de sua amplificação (Xu et al.,2019). No contexto do sistema nervoso central, TREM-1 é presente especialmente em células da microglia. Durante o evento do AVE, TREM-1 atua na interação entre neurônios e microglia, resultando na liberação de citocinas, prostaglandinas e outras substâncias que auxiliam no aumento da inflamação, bem como na perturbação da barreira hematoencefálica (Huang et al., 2021). Backes et al., (2021), mediu os níveis de TREM-1 em 24 horas, no terceiro dia e no quinto dia após acometimento de pacientes com AVE isquêmico, utilizando como método de medição kits de ELISA com anticorpos monoclonais específicos para o biomarcador. Estes níveis foram correlacionados com os valores dos pacientes na escala modificada de Rankin (mRS), que atribui valores de 0 a 6 de acordo com o grau de seqüela deixado pelo AVE no paciente, onde 0 ausência completa de seqüelas e 6 significa que o paciente veio a óbito. Os pesquisadores concluíram que pacientes com níveis elevados de TREM-1 também apresentaram mRS maior que 2, que já é indicativo de seqüelas leves, porém permanentes.

Um mecanismo de atuação da TREM-1 foi elucidado por Xu et al., (2019), onde estes pesquisadores estudaram, em modelos de AVE *in vivo* induzidos em ratos de laboratório, que TREM-1 interage com a proteína-tirosina quinase SYK (SYK). Esta

interação resulta em uma cascata inflamatória dentro das células da microglia, que resulta na liberação de sinalizadores inflamatórios como IL 1- β e IL-18.

3.2.4 MicroRNA'S (miRNAs)

Os microRNAs (miRNAs) são grupos de genes não codificadores de proteínas presentes no organismo que participam de diversas funções biológicas através da modulação de outros genes relacionados à estas funções (Bulygin et al., 2020). Vijayan e Reddy (2016), evidenciaram estudo feito com miRNAs, onde a medição destes indicava eventos chave no prognóstico de AVE isquêmico como angiogênese, regulação de hipóxia e eritropoiese. Em um experimento feito com ratos, MiRNA-124, um dos miRNAs mais abundantes no cérebro, foi detectado em níveis acima do esperado em áreas de penumbra isquêmica quando comparado à grupos controle. Tal fato pode mostrar associação entre miRNA-124 e a proteção das células neuronais contra processo de apoptose durante AVE isquêmico.

Em outros estudos, mostrou-se relação entre miRNA-155 com hipertensão, um dos principais fatores de risco para AVE. O miRNA-155 tem ação anti-hipertensiva, atuando nos receptores de angiotensina II, molécula que promove ação vasoconstritora, reduzindo sua expressão. Em roedores com hipertensão, os níveis de miRNA-155 encontraram-se reduzidos (Bsat et al., 2021; Bulygin et al., 2020).

3.2.9 Fibronectina durante tratamento com ativador do plasminogênio (tPA)

O ativador do plasminogênio (tPA) é uma protease capaz de realizar ação trombolítica, e é administrada no tratamento de AVEs isquêmicos, visando diluir o trombo e restaurar o fluxo sanguíneo para a região lesada. O tPA atua degradando a fibrina, componente do coágulo sanguíneo. Contudo, um efeito colateral do tratamento com tPA é a possível evolução hemorrágica do AVE isquêmico (Fernandes et al., 2020). A Fibronectina possui função adesiva e contribui para a manutenção da integridade endotelial. Desta maneira, seus níveis plasmáticos são comumente associados como um indicador de lesões nos vasos sanguíneos, é apontado por Simats et al., (2016) como um dos biomarcadores com maior potencial para prever a evolução do AVE para um quadro hemorrágico durante tratamento com tPA.

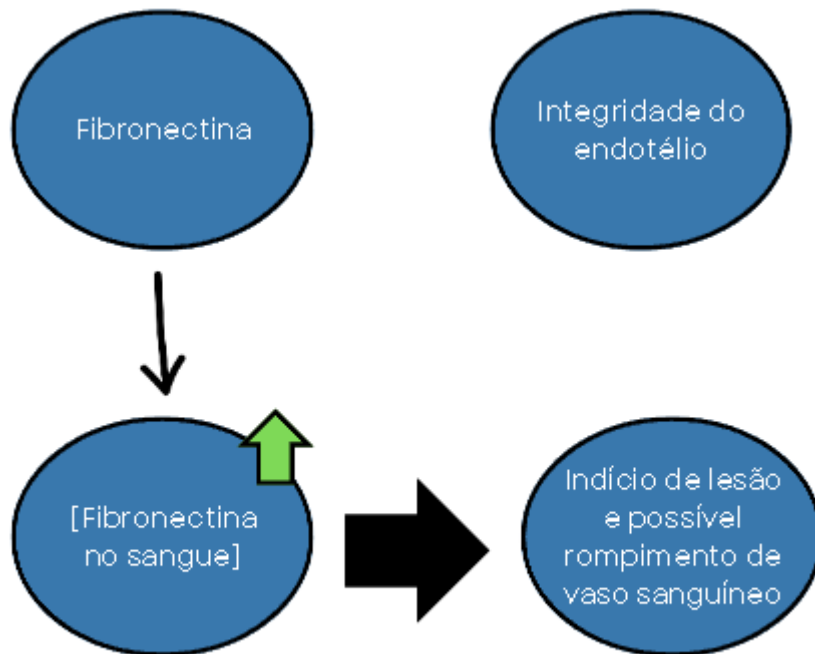


Figura : Esquema ilustrativo do mecanismo da Fibronectina no AVE

Fonte: Autoria própria

3.2.18 Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)

O VEGF é um sinalizador secretado por células endoteliais, tendo ação pró-angiogênese. Durante o processo de AVE isquêmico, a hipóxia ocasionada em determinada área pela formação de trombos estimula a angiogênese na tentativa de recanalizar o local afetado com sangue, restabelecendo o tecido com oxigênio. Desta maneira, quanto maior a área com falta de oxigênio, mais a angiogênese é estimulada e maiores são os níveis de fatores que a estimulam no sangue, dentre eles o VEGF.

Em estudo feito com pacientes de AVE isquêmico em uma população chinesa, Yu et al., (2017), constatou esta proporcionalidade entre níveis de VEGF e severidade do AVE. Pacientes com pior prognóstico e maior severidade tiveram níveis mais altos do biomarcador encontrado no sangue.

3.2.7 Correlação entre Interleucina 1-Beta (IL 1-B) e sistema ASPECTS

A ASPECTS, sigla em inglês para “Alberta Stroke Program Early CT Score” é uma escala desenvolvida para o monitoramento de mudanças e complicações em estágios

iniciais de AVEs isquêmicos. Dentre as situações analisadas estão a determinação de risco de evolução para AVE hemorrágico e auxílio na interpretação de critérios para trombólise. Segundo Mourão et al., (2020), mudanças no ASPECTS podem ser correlacionadas a marcadores sanguíneos. A resposta inflamatória do cérebro diante a isquemia resulta na liberação de múltiplas citocinas inflamatórias. Estudos pré-clínicos mostraram produção aumentada de IL 1- β , nas primeiras 24 horas após o acometimento do paciente por AVE. Neste mesmo estudo, pacientes fizeram acompanhamento por tomografia computadorizada. Os pacientes que apresentaram maior área isquêmica no exame de tomografia também apresentaram maior quantidade de IL1- β circulante.

3.2.19 Lipocalina-2 (LCN2)

A lipocalina 2 é uma proteína codificada pelo gene LCN2, tendo, entre outras funções, a atuação na imunidade inata, reduzindo concentração de ferro intracelular e induzindo processo de apoptose. No contexto do AVE, um estudo experimental feito em roedores constatou que, os níveis de LCN2 são aumentados rapidamente na fase aguda da isquemia cerebral. Uma vez com nível elevado, esta proteína atua tanto no processo apoptótico de células neuronais quanto no recrutamento de células imunes para o local da lesão, o que aumenta ainda mais o processo inflamatório, levando a uma piora do quadro. Desta maneira, devido ao rápido aumento dos seu nível sanguíneo nas etapas iniciais do AVE, sugere-se que Lipocalina-2 possa ser usada como um biomarcador capaz de facilitar um diagnóstico precoce, bem como sua inibição através de agentes terapêuticos como anticorpos anti-LCN2 como um possível tratamento. (Wang et al., 2015).

3.2.20 Copeptina

A copeptina é um biomarcador neuroendócrino sintetizado no hipotálamo, que possui a mesma molécula precursora da vasopressina, hormônio com função vasoconstritora. Portanto, em resposta a estímulos, especialmente aqueles relacionados ao estresse, copeptina e vasopressina possuem concentrações proporcionais na corrente sanguínea (Wendt et al., 2015). O uso da copeptina no contexto do AVE foi marcante ao usar o biomarcador em conjunto com a escala NIHSS na aferição do prognóstico, onde houve uma melhora de 40% e 50% nas

previsões de melhoria funcional e mortalidade, respectivamente. Além disso, os níveis deste biomarcador também mostraram-se eficazes em prever recorrência de AVEs e ataques isquêmicos transitórios (Katan e Elkind, 2018).

3.2.14 Molécula de adesão intercelular-3 (ICAM-3)

ICAM-3 é uma glicoproteína encontrada nos leucócitos, a função desta molécula é de adesão e de ativação da cascata inflamatória, auxiliando células como macrófagos a realizarem funções como fagocitose e apoptose de corpos celulares.

Esta molécula tem função mediadora na adesão celular em placas ateroscleróticas, especialmente na adesão de células imunológicas. Desta forma a ICAM-3 possui potencial de agravar ainda mais um quadro de diminuição no calibre de vasos sanguíneos.

Em estudo estatístico feito por Pletsch-Borba et al., (2020), onde foram analisadas concentrações de biomarcadores sanguíneos em lesões vasculares, pacientes com maior concentração plasmática de ICAM-3 tiveram maior associação com riscos de AVE.

GFA3.3 VANTAGENS E DESAFIOS A SEREM CONSIDERADAS COM USO DE BIOMARCADORES NO AVE

O uso de biomarcadores durante os estágios de AVE, apesar de ser uma proposta com perspectiva promissora, apresenta vários desafios.

Um dos fatores a ser considerado é a seleção dos biomarcadores. Marcadores adequados devem ser de fácil e rápida aquisição, e esta deve ser feita da maneira menos invasiva possível de modo a não interferir com os tratamentos aplicados no paciente, especialmente na fase aguda. Ademais, estes devem ser capazes de prever condições específicas que o paciente possa ou não ter durante o AVE, para auxiliar os profissionais de saúde a determinarem quais tratamentos serão benéficos, maléficos ou inefetivos em específico no paciente em questão.

Encontrar biomarcadores que se encaixem nestes quesitos é uma tarefa árdua, visto que suas concentrações podem ser alteradas por diversos interferentes, desde fatores intrínsecos do paciente como idade, sexo, etnia, peso, dieta, estilo de vida e comorbidades (Simpkins et al., 2020) até fatores relacionados quanto ao tipo de biomarcador e sua função no organismo, como por exemplo, marcadores inflamatórios, que têm níveis diferentes em diferentes horas do dia devido ao efeito do ritmo circadiano, o que pode gerar resultados diferentes dependendo do horário da coleta (Lai et al., 2017).

Certos biomarcadores também podem ter seus níveis afetados pela ação da barreira hemato encefálica, que limita a circulação dos biomarcadores entre a região cerebral e a circulação sistêmica. A exemplo disso, temos a NSE, que tem seu fluxo para a circulação sistêmica barrado pela barreira hemato encefálica (Katan e Elkind, 2018). Ademais, esta limitação também é um fator que varia de paciente para paciente, dificultando ainda mais o estabelecimento de um padrão consistente de biomarcadores a ser analisado (Monbailliu et al., 2017)

O próprio tratamento também pode ser um interferente. Kaili Lu et al, em seu estudo sobre a NSE no prognóstico de AVE isquêmico, aponta o tratamento com rtPA como possível fator capaz de interferir nos níveis do biomarcador, uma vez que o rtPA

aumenta chances de induzir quadros hemorrágicos, o que aumentaria os níveis de NSE durante a leitura.

Esta heterogeneidade no perfil clínico dos casos de AVE causa mudanças nas possíveis interpretações dos níveis de biomarcadores encontrados em diferentes pacientes, reduzindo o panorama fornecido por estes de um escopo amplo, que poderia ser aplicado à maioria dos casos de AVE, a um escopo mais individualizado e focado no paciente em questão.(Makris et al., 2018).

Parâmetros e procedimentos laboratoriais também podem se apresentar como desafios, uma vez que existem uma série de erros associados com a falta de padronização de procedimentos pré-analíticos, como coleta e armazenagem, analíticos, como a definição de procedimentos pré estabelecidos para a triagem de biomarcadores e pós-analíticos, como a falta de parâmetros de comparação e garantias de qualidade bem definidos de amostras biológicas com finalidade de medição e estudo de biomarcadores.(Makris et al., 2018).

Apesar de todas as variáveis biológicas e laboratoriais existentes, um dos problemas que mais se destaca acerca do descobrimento de biomarcadores é estatístico. Conforme apontado por Monbailliu et al., 2017. grande parte dos estudos realizados a fim de aprimorar o uso de marcadores biológicos possui uma amostra muito pequena, o que, combinado com a variedade de outros fatores específicos dos pacientes, torna mais difícil a criação de um padrão de análises que possa apontar a real viabilidade dos biomarcadores de maneira consistente.

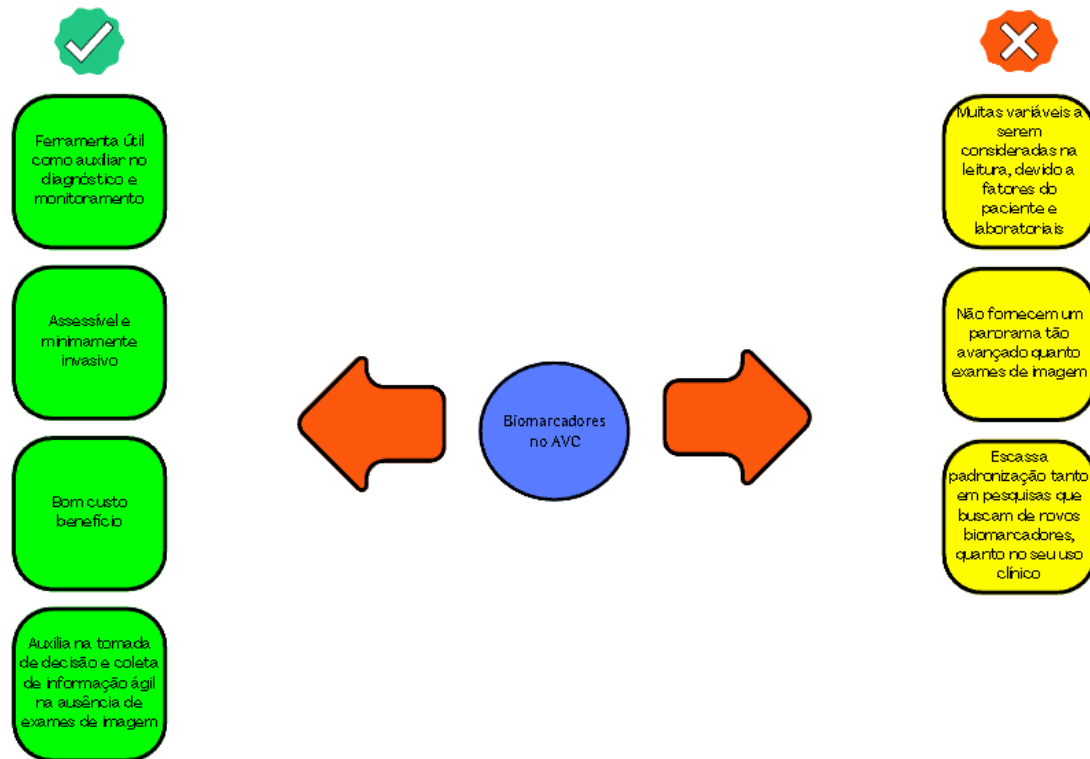
Ditos os desafios, o uso de biomarcadores se mostra promissor, em especial no auxílio do diagnóstico de AVE. Atualmente, o principal método de diagnóstico de AVE são exames de imagem robustos como ressonância magnética e tomografia computadorizada. Estes exames, além de serem custosos, em muitos casos também são pouco acessíveis, pois os equipamentos necessários para a sua realização muitas vezes não estão disponíveis em toda unidade hospitalar, especialmente em regiões mais remotas. Comparado a estes procedimentos, o uso de biomarcadores fornece um panorama do estado do paciente de maneira rápida, minimamente invasiva e mais acessível, uma vez que grande parte dos biomarcadores pode ser medida por procedimentos laboratoriais, como ELISA, e o transporte de pacientes acometidos por AVE para hospitais equipados com

equipamentos de imagem consome tempo vital do tratamento.(Tatuene e Jickling 2020).

3.4 CONCLUSÃO

No geral, o uso de biomarcadores possui pontos fortes e fracos bem identificáveis.

Figura 2: Graphical Abstract: Uso de Biomarcadores para Diagnóstico e Monitoramento de Acidente Vascular Encefálico



Fonte: Autoria Própria

Existem diversos biomarcadores capazes de fornecer um panorama útil sobre o estado do paciente e auxiliar na tomada de decisão por parte dos profissionais da saúde, contudo, devido à heterogeneidade existente entre diferentes casos de AVE, a viabilidade destes biomarcadores acaba se tornando limitada, uma vez que ainda não existem padrões bem definidos para os procedimentos laboratoriais de análise destes biomarcadores, que visem minimizar o efeito das variáveis capazes de afetar os níveis destas substâncias.

A criação de procedimentos padrão faz-se necessária tanto para melhorar os estudos na busca de novos biomarcadores, através de amostras populacionais maiores, que melhor refletem o real padrão das substâncias estudadas no corpo humano, quanto

para melhorar a análise durante as etapas clínicas do tratamento de AVE, através da redução de erros pré e pós analíticos e da elevação do nível dos processos de análise, visando entender melhor as diferentes variáveis que afetam a medição de biomarcadores e sua influência no quadro do paciente.

No geral, os biomarcadores se mostram como uma útil ferramenta auxiliar no diagnóstico de AVE no panorama atual, onde a principal ferramenta para a realização deste são exames de imagem, que são custosos e não disponíveis em qualquer unidade hospitalar. O uso destas substâncias como ferramenta auxiliar permite ao profissional da saúde possuir um panorama sobre o estado do paciente e realizar uma tomada de decisão mais ágil, especialmente em situações onde exames imagenológicos não se encontram imediatamente disponíveis e/ou demorariam na obtenção de resultados, bem como para a realização de procedimentos de prova real, para ajudar a solidificar o diagnóstico desta doença.

3.5 REFERÊNCIAS:

ANDONE, Sebastian et al., 2021 **The Role of Biomarkers in Atherothrombotic Stroke A Systematic Review** Disponível em
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8396595/>>

BACKES, Fabiane Neiva et al., 2021, **Biomarkers in the prognostic evaluation of ischemic stroke: Is there benefit in the measurements of TREM-1 and TREM-2 in the acute phase?** Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912021002058?via%3Dihub>>

BONAVENTURA, Aldo et al., 2016; **Update on Inflammatory Biomarkers and Treatments in Ischemic Stroke** Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/1967/htm>>

BRANCO, João Paulo et al., 2016, **Neuroimagem e Biomarcadores no Prognóstico Funcional de Doentes com Acidente Vascular Cerebral;** Disponível em: <<https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/7411/4825>>

BSAT, Shadi et al., 2021; **Acute ischemic stroke biomarkers: a new era with diagnostic promise?** Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8552525/>>

BUCHTELE, Nina et al., 2018 **Targeting von Willebrand Factor in Ischaemic Stroke: Focus on Clinical Evidence** Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1648251#N10B00>>

BULYGIN, Kirill V et al., 2020 **Can miRNAs Be Considered as Diagnostic and Therapeutic Molecules in Ischemic Stroke Pathogenesis?—Current Status** Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6728>>

BUSTAMANTE Alejandro et al., 2018, **Usefulness of ADAMTS13 to predict response to recanalization therapies in acute ischemic stroke** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874450/>>

CHEN,Rui et al., 2017 **Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases: The roles of PAI-1 and obesity on stroke** Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28378106/>>

DAGONNIER,Marie et al., 2021; **Acute Stroke Biomarkers: Are We There Yet?** Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.619721/full>>

DOLATI,Sanam, et al., 2021; **The trends in nanomaterial-based biosensors for detecting critical biomarkers in stroke** Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898120306021?via%3Dihub>>

DONKOR, Eric S, 2018 **Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life** Disponível em : <<https://www.hindawi.com/journals/srt/2018/3238165/>>

ESENWA,Charles C ELKIND,Mitchell S, 2016; **Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke** Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrneurol.2016.125>>

ESPÍRITO SANTO, Secretaria de Estado da Saúde do. **Abordagem aos Pacientes com Acidente Vascular Cerebral.** 2018. Disponível em :<<https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Protocolo/Paciente%20com%20Acidente%20vascular%20Cerebral.pdf>>

FERNANDES, Elisabete et al., 2020 **Point-of-care quantification of serum cellular fibronectin levels for stratification of ischemic stroke patients**

Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1549963420301416>>

GLUSHAKOVA, Olena Y et al., 2016 **Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units** Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126247/>>

HUANG, Jyun-Bin et al., 2021 **Serum Levels of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 Associated with the Severity and Outcome of Acute Ischemic Stroke** Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2077-0383/10/1/61>>

HUTANU, Adina et al., 2018 **Predicting functional outcome of ischemic stroke patients in Romania based on plasma CRP, sTNFR-1, D-Dimers, NGAL and NSE measured using a biochip array** Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/aps201826>>

KATAN, Mira; ELKIND Mitchell SV; 2018; **The potential role of blood biomarkers in patients with ischemic stroke: An expert opinion**

Disponível em : <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2514183X18768050>>

KATSANOS, Aristeidis H et al., 2017; **Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein in the Differential Diagnosis of Intracerebral Hemorrhage** Disponível em:

<<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.117.018409>>

LAI, Yun-Ju et al., 2017; **Blood biomarkers for physical recovery in ischemic stroke: a systematic review** Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731415/>>

LI Jiejie et al., 2021; **Residual Inflammatory Risk Predicts Poor Prognosis in Acute Ischemic Stroke or Transient**

Ischemic Attack Patients Disponível em

<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.120.033152?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org>

LLOMBART, Víctor et al., 2015 **Plasmatic retinol-binding protein 4 and glial fibrillary acidic protein as biomarkers to differentiate ischemic stroke and intracerebral hemorrhage** Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.13419>>

LU, Kaili et al., 2015, **Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis**

Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X15025265?via%3Dihub>>

MACDONALD, R Loch ;SCHWEIZER, Tom A, 2016, **Spontaneous subarachnoid haemorrhage** Disponível em:

<[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30668-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30668-7/fulltext)>

MAKRIS, Konstantinos et al., 2018 **Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research** Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2018.1461190>>

MONBAILLIU, Thomas et al., 2017; **Blood protein biomarkers as diagnostic tool for ischemic stroke: a systematic review** Disponível em :

<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm-2016-0232?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed>

MOURÃO, Aline Mansueto, et.al, 2020, **Clinical and molecular correlates of the ASPECTS in the acute phase of stroke** Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/anp/a/HBNFzNrLL5sXPtyMdPVjyDL/?format=pdf&lang=en>>

NG, Geelyn J.L et al., 2017; **Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal** Disponível em
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197018616304600?via%3Dihub>>

PLETSCH-BORBA, Laura et al., 2020, **Vascular injury biomarkers and stroke risk** Disponível em : <<https://n.neurology.org/content/94/22/e2337>>

REED, Guy L. et al., 2021 **α 2-Antiplasmin: New Insights and Opportunities for Ischemic Stroke** Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5592111/>>

SHARMA, Suraj et al., 2015, **Protein N-homocysteinylation: From cellular toxicity to neurodegeneration** Disponível em
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304416515002226?via%3Dihub>>

SHI, Zhihong et al., 2018 **Changes in total homocysteine levels after acute stroke and recurrence of stroke** Disponível em:
<<https://www.nature.com/articles/s41598-018-25398-5>>

SIMATS, Alba et al., 2016 **Neuroinflammatory biomarkers: From stroke diagnosis and prognosis to therapy** Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443915003257#!>>

SIMPKINS, Alexis N et al., 2020; **Biomarker Application for Precision Medicine in Stroke** Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12975-019-00762-3>>

TATUENE, Joseph Kamtchum; JICKLING Glen C, 2020 , **Blood Biomarkers for Stroke Diagnosis and Management** Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722038/>>

TIAN, Yun Fan et al., 2016; **C-reactive Protein Level, Apolipoprotein B-to-apolipoprotein A-1 Ratio, and Risks of Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease among Inner Mongolians in China** Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895398816300678>>

VIJAYAN, Murali; REDDY P. Hemachandra,2016; **Peripheral biomarkers of stroke: Focus on circulatory microRNAs** Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5343760/>>

WALSH, Kyle B. et al.,2016 **Apolipoprotein A-I and Paraoxonase-1 Are Potential Blood Biomarkers for Ischemic Stroke Diagnosis** Disponível em :
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5094277/>>

WANG,Guona et al., 2015; **Lipocalin-2 released in response to cerebral ischaemia mediates reperfusion injury in mice** Disponível em:
<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.12538>>

WENDT, Matthias et al., 2015 **Copeptin Levels in Patients With Acute Ischemic Stroke and Stroke Mimics** Disponível em:
<<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.115.009877>>

XU, Pengfei et al., 2019, **Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke** Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41419-019-1777-9>>

YU Fang et al., 2017; **Correlation of Plasma Vascular Endothelial Growth Factor and Endostatin Levels with Symptomatic Intra- and Extracranial Atherosclerotic Stenosis in a Chinese Han Population** Disponível em:
<[https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(16\)30629-2/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(16)30629-2/fulltext)>

ZHANG,Xinxin; BI, Xia; 2020, **Post-Stroke Cognitive Impairment: A Review Focusing on Molecular Biomarkers** Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219663/>>

ZHOU, Saijun et al., 2016 **S100 β as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke** Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01616412.2016.1152675?journalCode=yner20>>

