

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KARIME ZERAIK ABDALLA DOMINGUES

BIOMARCADORES ASSOCIADOS A MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM  
PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CURITIBA

2022

KARIME ZERAIK ABDALLA DOMINGUES

BIOMARCADORES ASSOCIADOS A MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM  
PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo.

CURITIBA

2022

Domingues, Karime Zeraik Abdalla

Biomarcadores associados a manifestações neurológicas em pacientes com COVID-19 [recurso eletrônico] : uma revisão sistemática / Karime Zeraik Abdalla Domingues – Curitiba, 2022.

1 recurso online: PDF.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

1. COVID-19. 2. Coronavírus. 3. Biomarcadores. 4. Sistema Nervoso Central. 4. Revisão sistemática. I. Pontarolo, Roberto. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 616.24144



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **KARIME ZERAIK ABDALLA DOMINGUES** intitulada: **BIOMARCADORES ASSOCIADOS A MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**, sob orientação do Prof. Dr. **ROBERTO PONTAROLO**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 25 de Agosto de 2022.

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

MARIANA MILLAN FACHI

Avaliador Externo (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE)

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço meu pai Carlos (*in memorian*), que sempre me estimulou nos estudos e no Mestrado, pelo amor e apoio incondicionais.

Agradeço também à minha mãe, Nádia, por ser sempre meu exemplo de mulher forte e de fé, e que também sempre incentivou meus sonhos.

Sou muito grata ao meu avô Francisco (*in memorian*), a minha vó Aracy (*in memorian*) e especialmente a minha vó Helena, por todos os cafés com bolo, orações e velas acesas.

Agradeço ao meu noivo, Fabio, por todo o companheirismo e cuidado todos os dias.

Sou muito agradecida à minha família, em especial aos meus primos: Kátrin, Beatriz, André, Samir e Maira, pelas risadas, pela amizade e pela cumplicidade por todos esses anos.

Aos meus amigos de fora da universidade, especialmente Emerson, Sabrina, Isabella, Karyna, Franccesca, Cauã, Patrícia e Bárbara, obrigada por também estarem sempre presentes na minha vida mesmo na ausência pela correria do dia-a-dia.

Muito obrigada também aos meus colegas de laboratório, em especial aos amigos do CEB, pelo trabalho em equipe, pela união dentro e fora da UFPR. Agradeço em especial ao Alexandre e a Laís pela parceria e por terem me ajudado nessa revisão.

Muito obrigada à Fernanda S. Tonin, pela ajuda com esse projeto, por ser sempre atenciosa e disposta. Sem ela esse trabalho não teria sido possível.

Agradeço em especial meu orientador e professor Roberto Pontarolo, pela amizade, confiança e pela chance ímpar de aprender e trabalhar sob sua orientação.

Sou muito grata à Universidade Federal do Paraná (UFPR) pela formação profissional e humana, e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPR pelo aperfeiçoamento e pela oportunidade de fazer pesquisa. Também agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação Araucária pelo auxílio financeiro.

Por fim, agradeço a Deus, pela vida.

*"Por vezes, sentimos que aquilo que fazemos não é, senão, uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota".*

(Madre Teresa de Calcutá)



## RESUMO

A COVID-19 é uma doença pandêmica atual causada pelo vírus SARS-CoV-2 e que, devido ao seu perfil de infecção e transmissão, rapidamente se tornou problema mundial de saúde pública. Esse vírus, além de acometer as vias respiratórias, também afeta outros órgãos, sendo capaz de alterar e causar prejuízos no sistema nervoso central e periférico, por meio de diversos mecanismos fisiopatológicos relacionados à inflamação e danos estruturais em decorrência do neurotropismo do vírus e sua capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica. Na rotina clínica da COVID-19, diversos biomarcadores são rastreados em fluidos de pacientes, e biomarcadores de dano neurológico têm sido encontrados em sangue e líquido cefalorraquidiano. Nesse cenário, o mapeamento e caracterização desses biomarcadores se fazem relevantes a fim de verificar a associação das alterações laboratoriais e dos sintomas neurológicos em decorrência da infecção pelo novo coronavírus. Com isso, a partir da abordagem da Saúde Baseada em Evidências (SBE), o presente trabalho é uma revisão sistemática de estudos observacionais, seguindo as recomendações da do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) e da Colaboração Cochrane (registro PROSPERO: CRD42021266995), com busca realizada nas bases Pubmed e Scopus e atualizada no final de março de 2022. Ao final, foram incluídos 19 artigos, sendo 58% estudos de coortes, 21% estudos transversais e 21% estudos de relato e série de casos. Foram identificados 9 biomarcadores: cadeia leve de neurofilamentos (NfL) em 14 estudos, proteína ácida glial fibrilar (GFAP) em 6 estudos, proteína tau em 6 estudos, proteína beta-amilóide ( $\beta$ A) em 2, e ubiquitina C-terminal hidrolase L1 (UCH-L1), proteína S100B, forma solúvel do receptor desencadeado expresso nas células mielóides 2 (sTREM2), cadeia pesada de neurofilamentos (NfH) e enolase neuroespecífica (NSE) em 1 estudo cada. Cinquenta e oito por cento dos estudos utilizaram apenas amostras de sangue/plasma, enquanto 26% utilizaram líquido cefalorraquidiano (LCR) e 16% ambas as amostras. No total foram 897 pacientes com COVID-19 incluídos nos estudos. Hipertensão e diabetes foram as comorbidades mais relatadas (68% dos estudos cada) e os sintomas neurológicos inespecíficos, como dor de cabeça (53% dos estudos e 14% dos pacientes), distúrbios dos sentidos (53%) e prejuízos cognitivos (53%) foram mais prevalentes entre os estudos. De acordo com a avaliação de qualidade metodológica de estudos transversais e coorte pela escala de Newcastle-Ottawa (NOS), 32% apresentaram baixa qualidade, 26% média e 16% alta qualidade. Os biomarcadores identificados têm seus níveis alterados com o envelhecimento, e níveis de biomarcadores neurológicos NfL e GFAP, principalmente, possuem correlações significativas ( $p < 0.05$ ) com piores desfechos de fase aguda e manifestações neurológicas da COVID-19 como dor de cabeça, delírio, encefalopatia e fadiga, com níveis de NfL também aumentados em pacientes que posteriormente tiveram complicações pós COVID-19. Porém, mais estudos precisam ser realizados com um maior número amostral, de tempo de seguimento e com melhor padronização de tempos de coleta de amostras, a fim de fornecerem dados para avaliações mais robustas das complicações após fase aguda e da COVID longa.

Palavras-chave: COVID-19; coronavírus; biomarcadores; Sistema Nervoso Central; revisão sistemática.

## ABSTRACT

COVID-19 is a current pandemic disease caused by the SARS-CoV-2 virus that, due to its infection and transmission profile, has quickly become a global public health problem. This virus, in addition to affecting the airways, also affects other organs, being capable of altering and causing damage to the central and peripheral nervous system, through various pathophysiological mechanisms related to inflammation and structural damage due to the neurotropism of the virus and its ability to cross the blood-brain barrier. In the clinical routine of COVID-19, several biomarkers are screened in patient fluids, and neurologic damage biomarkers have been found in blood and cerebrospinal fluid. In this scenario, the mapping and characterization of these biomarkers are relevant in order to verify the association of laboratory changes and neurological symptoms as a result of infection by the new coronavirus. Based on the Evidence-Based Health (SBE) approach, the present work is a systematic review of observational studies, following the recommendations of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) and the Cochrane Collaboration (PROSPERO registry: CRD42021266995), with a search performed in Pubmed and Scopus and updated at the end of March 2022. In the end, 19 articles were included, 58% of which were cohort studies, 21% cross-sectional studies and 21% report and series studies of cases. Nine biomarkers were identified: neurofilament light chain (NfL) in 14 studies, glial fibrillary acidic protein (GFAP) in 6 studies, tau protein in 6 studies, beta-amyloid protein ( $\beta$ A) in 2, and C-terminal ubiquitin hydrolase L1 (UCH-L1), S100B protein, soluble form of the triggered receptor expressed in myeloid cells 2 (sTREM2), neurofilament heavy chain (NfH) and neurospecific enolase (NSE) in 1 study each. Fifty-eight percent of the studies used only blood/plasma samples, while 26% used cerebrospinal fluid (CSF) and 16% used both samples. In total, 897 patients with COVID-19 were included in the studies. Hypertension and diabetes were the most reported comorbidities (68% of studies each) and nonspecific neurological symptoms such as headache (53% of studies and 14% of patients), sensory disorders (53%) and cognitive impairment (53%) were more prevalent across studies. According to the methodological quality assessment of cross-sectional and cohort studies using the Newcastle-Ottawa (NOS) scale, 32% had low quality, 26% medium and 16% high quality. The identified biomarkers have their levels altered with aging, and levels of neurological biomarkers NfL and GFAP, mainly, have significant correlations ( $p < 0.05$ ) with worse acute phase outcomes and neurological manifestations of COVID-19 such as headache, delirium, encephalopathy and fatigue, with NfL levels also increased in patients who later had post-COVID-19 complications. However, more studies need to be carried out with a larger sample number, follow-up time and with better standardization of sample collection times, in order to provide data for more robust assessments of complications after the acute phase and long COVID.

Keywords: COVID-19; coronavirus; biomarkers; Central Nervous System; systematic review.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURA DO VÍRUS SARS-CoV-2 .....	23
FIGURA 2 - MECANISMOS VIRAIS DE NEUROINVASÃO.....	24
FIGURA 3 - FASES DA COVID-19 .....	26
FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO DE BIOMARCADORES NEUROLÓGICOS.....	31
FIGURA 5 - SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS (SBE).....	40
FIGURA 6 - ADAPTAÇÃO DO TOPO DA PIRÂMIDE DE NÍVEIS DE EVIDÊNCIA ..	41
FIGURA 7 - ACRÔNIMO PICOS PARA A SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	47
FIGURA 8 - FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA (PRISMA) .....	51

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - NÚMEROS DE ESTUDOS POR PAÍS DE PUBLICAÇÃO .....	54
GRÁFICO 2 - TIPOS DE ESTUDOS INCLUÍDOS .....	57
GRÁFICO 3 - TIPOS DE AMOSTRAS AVALIADAS PELOS ESTUDOS .....	58
GRÁFICO 4 - BIOMARCADORES IDENTIFICADOS PELOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	58

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - VARIANTES IDENTIFICADAS DO SARS-CoV-2.....	22
QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (POR ORDEM ALFABÉTICA).....	52
QUADRO 3 - VEÍCULOS DE PUBLICAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	54
QUADRO 4 - BIOMARCADORES IDENTIFICADOS PELOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	59

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS DE COORTES (n = 11).....	62
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS TRANSVERSAIS (n = 4).....	67
TABELA 3 - ESTUDOS DE RELATO E SÉRIES DE CASOS (n = 4) .....	68
TABELA 4 - PRINCIPAIS DESFECHOS E CORRELAÇÕES OBSERVADAS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	68
TABELA 5 - AVALIAÇÃO DE QUALIDADE PELA ESCALA NOS.....	77

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

A $\beta$	- Proteína Beta-Amilóide
ACE2	- <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	- Acidente vascular cerebral
BHE	- Barreira hematoencefálica
CoV	- Coronavírus
ECA2	- Enzima Conversora De Angiotensina 2
FI	- Fator de Impacto
GFAp	- Proteína ácida glial fibrilar
IFN- $\gamma$	- Interferon gamma
IL-6	- Interleucina 6
IL-10	- Interleucina 10
JBI	- <i>Joanna Briggs Institute</i>
JCR	- <i>Journal Citation Reports</i>
LCR	- Líquido cefalorraquidiano
MERS	- <i>Middle-East Respiratory Syndrome</i>
Nf	- Neurofilamento
NfH	- <i>Neurofilament heavy chain</i>
NfL	- <i>Neurofilament light chain</i>
NOS	- <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NSE	- <i>Neuron-specific enolase</i>
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PCR	- Proteína C-reativa
PCR	- <i>Polymerase chain reaction</i>
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
ROS	- <i>Reactive oxygen species</i>
RT-qPCR	- <i>Reverse Transcriptase Real-Time Polymerase Chain Reaction</i>
SBE	- Saúde Baseada em Evidências
SARS	- <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SIMOA	- <i>Single-Molecule Array</i>
SNC	- Sistema Nervoso Central



SNC	- Sistema Nervoso Periférico
SRAG	- Síndrome Respiratória Aguda Grave
sTREM2	- <i>Soluble Triggering receptor expressed on myeloid cells 2</i>
SUS	- Sistema Único de Saúde
TNF- $\alpha$	- Fator de necrose tumoral alfa
UCH-L1	- <i>Ubiquitin C-terminal hydrolase L1</i>
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
WHO	- <i>World Health Organization</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

@ - arroba

$\alpha$  - alfa

$\beta$  - beta

$\gamma$  - gama

® - marca registrada

> - maior

< - menor

$\geq$  - maior ou igual

$\leq$  - menor ou igual

↑ - aumento

↓ - diminuição

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
1.1 OBJETIVO GERAL .....	20
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	20
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>21</b>
2.1 COVID-19.....	21
2.1.1 Fisiopatologia da COVID-19.....	22
2.1.2 Aspectos clínicos.....	25
2.1.2.1 COVID longa .....	27
2.1.2.2 Sintomas neurológicos .....	28
2.1.3 Exames laboratoriais .....	30
2.2 BIOMARCADORES NEUROLÓGICOS .....	32
2.2.1 Cadeias leves e pesadas de neurofilamentos (NfL e NfH).....	32
2.2.2 Proteína ácida glial fibrilar (GFAP) .....	33
2.2.3 Proteína S100B ligadora de cálcio .....	34
2.2.4 Proteínas beta-amiloide e tau.....	35
2.2.5 Ubiquitina carboxil-terminal esterase L1 (UCH-L1) .....	36
2.2.6 Enolase específica neuronal (NSE).....	37
2.2.7 Proteína sTREM2.....	38
2.3 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS (SBE).....	39
2.3.1 Tipos De Estudos Epidemiológicos .....	41
2.3.2 Revisão Sistemática .....	43
2.3.2.1 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA.....	44
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>46</b>
3.1 FORMULAÇÃO DA PERGUNTA E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	46
3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	47
3.3 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	48
3.4 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE .....	48
3.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS .....	50
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>51</b>
4.1 ETAPAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	51
4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	52

4.2.1 Características Da População Dos Estudos Incluídos .....	57
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>83</b>
5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS .....	83
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>84</b>
<b>APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS USADAS NAS BASES DE DADOS</b>	<b>98</b>
<b>APÊNDICE 2 – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (N = 19).....</b>	<b>101</b>
<b>APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS, COM JUSTIFICATIVAS .....</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO 1 – JBI PARA RELATO DE CASOS.....</b>	<b>120</b>
<b>ANEXO 2 – JBI PARA SÉRIE DE CASOS.....</b>	<b>121</b>
<b>ANEXO 3 – NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT FORM FOR COHORT STUDIES .....</b>	<b>122</b>
<b>ANEXO 4 – NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....</b>	<b>125</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, teve seu epicentro em Wuhan, na China, com casos identificados desde o segundo semestre de 2019. Com *status* de pandemia mundial devido ao perfil de infecção e transmissão do vírus, somada à falta de tratamento comprovadamente eficaz, a doença se tornou um problema mundial nos últimos dois anos ao levar rapidamente milhares de pessoas a óbito, principalmente antes da descoberta e distribuição da vacina (WHO, 2022). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO), até agosto de 2022, foram reportadas quase 6 milhões e 400 mil mortes pela doença no mundo, com o Brasil ocupando o 3º lugar nesse ranking com mais de 678 mil óbitos até o presente momento.

Apesar de, atualmente, a maior parte da população global já estar vacinada, a doença ainda não tem cura e, no mundo, apenas 26% das pessoas receberam dose de reforço e assim apresentam esquema vacinal completo (WHO, 2022). Para o tratamento da doença, apenas três antivirais foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): Paxlovid®, molpunavir e remdesivir, porém, esses medicamentos são indicados no início dos sintomas, e o remdesivir, por exemplo, não demonstrou eficácia em desfechos mais severos (ANVISA, 2022; TANNI et al., 2022).

A COVID-19 é reconhecida primeiramente pelos seus sintomas e complicações no trato respiratório, mas outras vias e sistemas também são impactados no curso da doença (JACKSON et al., 2022; RAMOS-CASALS et al., 2021; SOLOMON, 2021; SPUDICH; NATH, 2022). Nesse cenário, muitas das pessoas infectadas, independentemente do grau de severidade dos sintomas, apresentaram e ainda apresentam sequelas neurológicas pós-infecção além de outros sintomas persistentes, sendo necessário então acompanhamento multidisciplinar frequente desses indivíduos, especialmente em idosos e outros grupos imunossuprimidos, além de COVID longa (HENEKA et al., 2020; PINZON, 2022; RODRIGUEZ-SANCHEZ, 2022).

Durante a rotina de exames laboratoriais de pacientes com COVID-19, alguns biomarcadores são rastreados nas amostras de plasma e de líquido cefalorraquidiano (LCR), a fim de fornecerem melhor compreensão do perfil e da



evolução da infecção pelo vírus (MALIK et al., 2021; MILLER et al., 2020; ZHANG; GUO, 2020). De acordo com os seus mecanismos de invasão celular, o SARS-CoV-2 é capaz de causar um quadro geral de hiperinflamação e de desbalanço nas cascatas de coagulação e outros parâmetros hematológicos, o que é evidenciado principalmente pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como a interleucina 6 (IL-6), e pelo aumento de outros marcadores, como proteína C-reativa, ferritina e D-dímero (COBRE et al. 2021, IWASAKI et al., 2021; MALIK et al., 2020; MILLER et al., 2020).

Biomarcadores mais específicos relacionados à neuroinvasão e a danos no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), como cadeia leve de neurofilamentos (NfL), proteína ácida fibrilar glial (GFAP), inclusive biomarcadores de neurodegeneração, como a proteína tau e beta-amiloide ( $\beta$ A), foram encontrados em pacientes com COVID-19, principalmente em fase aguda de casos mais severos e críticos da doença. Estes podem aparecer, inclusive, na ausência de outros sinais de inflamação, como a tempestade de citocinas (VIRHAMMAR et al., 2021; GARCIA et al., 2021). Pensando nisso, mapear esses marcadores celulares é uma opção para utilização destes como fatores prognósticos e de diagnósticos diferenciais, para acompanhamento de eventuais sequelas neurológicas relatadas pelos pacientes, bem como possíveis alvos terapêuticos para tratamentos mais personalizados que combatam a neuroinflamação e danos nervosos estruturais (COBRE et al., 2021; COBRE et al., 2022; GROFF et al., 2021; KYE et al., 2022; ROBINSON et al., 2022).

Nesse sentido, pensando em reunir as informações disponíveis até o momento e identificar os biomarcadores específicos relacionados aos acometimentos neurológicos em pacientes diagnosticados com COVID-19, a Saúde Baseada em Evidências (SBE) é uma abordagem fundamental para que sejam reunidas e analisadas, de maneira rigorosa, as melhores evidências mediante realização de revisão sistemática a partir de uma pergunta de pesquisa pré-definida (AKOBENG, 2005; COCHRANE, 2022; FARIA et al., 2021; LOPES, 2000; ROEVER, 2017).

## 1.1 OBJETIVO GERAL

Reunir evidências sobre biomarcadores neurológicos identificados em pacientes com COVID-19 e com manifestações neurológicas associadas

## 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Mapear, em estudos primários, os biomarcadores neurológicos em amostras de pacientes com COVID-19 e manifestações neurológicas;
2. Reunir e avaliar os dados e qualidade metodológica dos estudos incluídos;
3. Sintetizar as evidências de possíveis biomarcadores correlacionados com eventos neurológicos em pacientes com COVID-19.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 COVID-19

A COVID-19 é causada pelo SARS-CoV-2, um vírus semelhante aos agentes de outras doenças respiratórias, como o coronavírus de resfriado comum, e também aos causadores de doenças respiratórias de maior gravidade, como da Síndrome Respiratória Aguda Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS). O coronavírus é considerado zoonótico, mas já foram identificadas até o momento sete cepas com potencial de infectar seres humanos. Porém, o novo coronavírus ganhou *status* de pandemia mundial ao desencadear milhões de óbitos, e ao impactar toda a sociedade quanto à adoção de medidas de proteção individual e coletiva, como isolamento social e uso obrigatório de máscaras, principalmente antes da vacinação da maior parte da população, já que esse vírus possui elevada transmissibilidade pelas vias aéreas e por contato próximo, mas que nem sempre desencadeia sintomas (PAL et al.; 2022; WHO, 2022; CHOE et al., 2022; DAVIES, et al., 2022; FAUSTINO et al., 2022).

O manejo da COVID-19 na clínica está voltado principalmente em alívio dos sintomas, e apenas três medicamentos antivirais foram aprovados pela ANVISA (2022), mas com distribuição restrita para uso hospitalar. Com isso, entender os mecanismos virais se faz extremamente importante, a fim de direcionar as pesquisas de novos alvos terapêuticos e novas opções eficazes de tratamento, e mais direcionadas às condições dos indivíduos contaminados, garantindo assim melhor qualidade de vida pós-infecção (ANVISA, 2022; BOLDRINI et al., 2021; GAETANI et al., 2020; ROBINSON et al.; 2022; WHO, 2021).

Nos dias atuais, já foram desenvolvidas vacinas contra a COVID-19, e grande parte do mundo já se encontra imunizada contra o SARS-CoV-2. Porém, com o aparecimento de novas variantes, o mundo ainda está em alerta em relação à efetividade das vacinas, recomendando, inclusive, a vacinação de reforço com prioridade para os indivíduos mais vulneráveis, como os idosos e os imunossuprimidos (MISTRY et al., 2022; THEOHARIDES, 2022; WHO, 2022).

As vacinas produzidas até o momento ou utilizam vetores de RNA mensageiro, ou de adenovírus para expressar a proteína Spike (S) em células animais, ou administram proteínas spikes virais recombinantes diretamente, que vão induzir a produção de anticorpos contra a proteína S viral (MISTRY et al., 2022; THEOHARIDES, 2022; SCUDELLARI, 2022; ZANG; GUO, 2020).

As variantes do vírus identificadas até o momento (QUADRO 1) apresentam mutações na proteína S, mais especificamente na subunidade S1, e a cada mutação o poder de transmissão e de virulência têm aumentado, mas para a variante omicron mas estudos de suas alterações devem ser realizados. Ainda, há discussões correlacionando a proteína S com os sintomas longos da COVID-19 (MISTRY et al., 2022; THEOHARIDES, 2022; SCUDELLARI, 2022).

QUADRO 1 - VARIANTES IDENTIFICADAS DO SARS-CoV-2

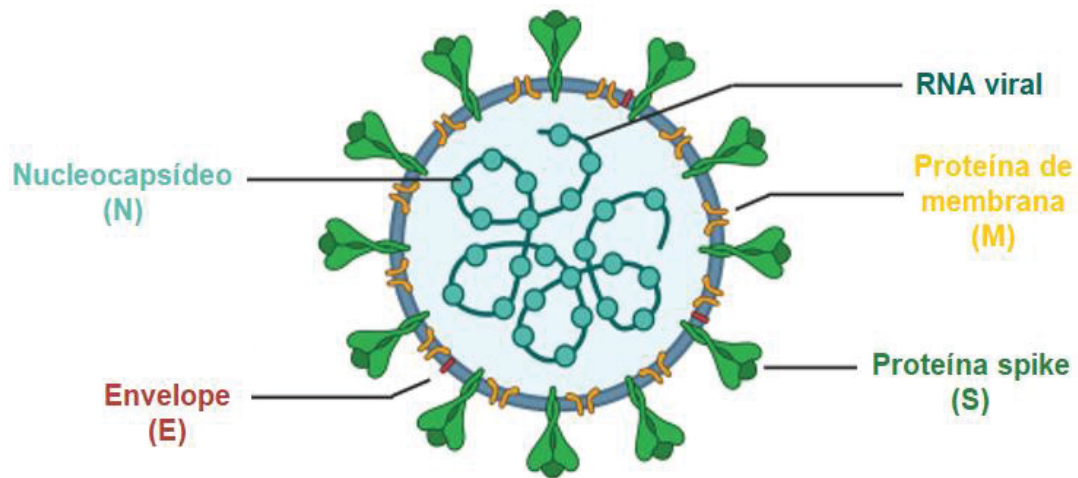
VARIANTE	DETECÇÃO
Alfa (B.1.1.7)	Inglaterra em setembro de 2020
Beta (B.1.351)	África do Sul em outubro de 2020
Gama (P.1)	Brasil em novembro de 2020
Delta (B.1.617.2)	Índia em dezembro de 2020
Ômicron (B.1.1.529)	África do Sul em novembro de 2021

FONTE: A autora (2022).

### 2.1.1 Fisiopatologia da COVID-19

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de fita simples da família *Coronaviridae*, mais especificamente classificado como betacoronavírus, assim como as linhagens SARS-CoV e MERS-CoV, por apresentar proteínas de membrana S (Spike), M (*Membrane portion*), E (Envelope) e um nucleocapsídeo (N) flexível, além de uma membrana proteica adicional com funções de esterase e hemaglutinação, como ilustra a FIGURA 1 (CHOE et al., 2022; MISTRY et al., 2022; PAL et al.; 2020; PAYNE, 2017).

FIGURA 1 - ESTRUTURA DO VÍRUS SARS-CoV-2



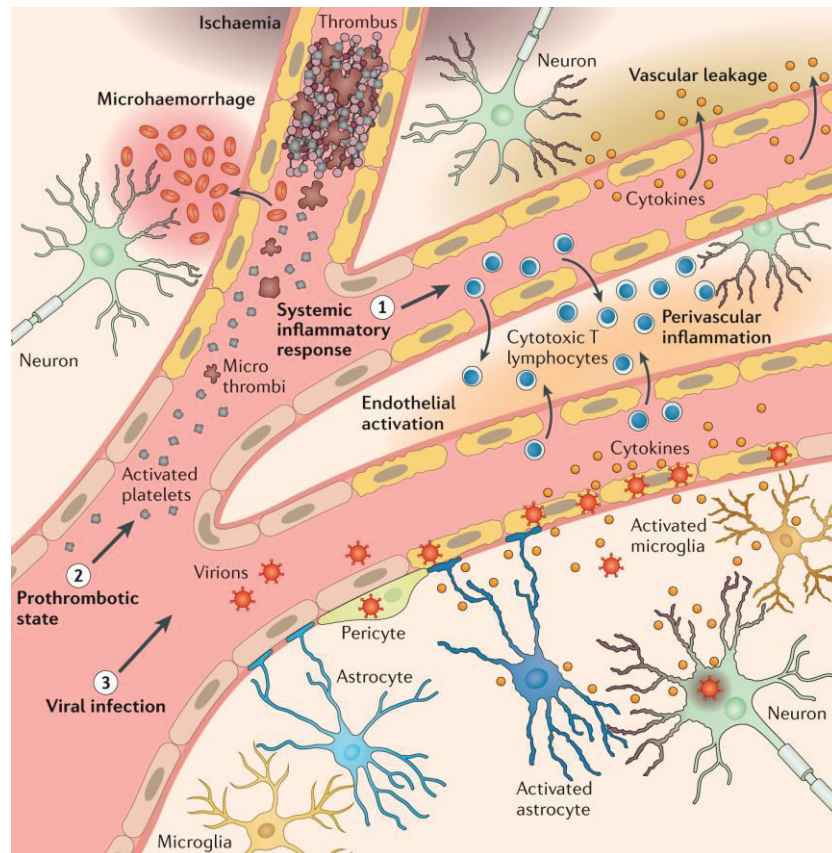
FONTE: Adaptado de MISTRY (2022).

Nos humanos, o mecanismo de invasão do SARS-CoV-2 se dá pela interação da proteína Spike (S) que, depois de clivada em duas subunidades S1 e S2, interage com o domínio de ligação do receptor de enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2 ou ACE2, do inglês *angiotensin converting enzyme 2*) e se funde à célula hospedeira, processo esse facilitado pelas proteínas transmembrana superficiais, como a proteína serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) e pela endopeptidase catepsina L. O ECA2, além dos pulmões, também é expresso em outros órgãos como rins, coração, trato gastrointestinal, cérebro e tecidos nervosos. Nesse cenário, o SARS-CoV-2 mostra afinidade e infecta células mucosas, epiteliais e, inclusive, células de defesa (CHOE et al., 2022; HOFFMANN et al.; JACKSON et al., 2022; MISTRY et al., 2022; PAYNE, 2017; SCUDELLARI, 2022; XU; LAZARTIGUES, 2022).

Com as capacidades virais de neurotropismo, uma das portas de entrada do SARS-CoV-2 é pelo nervo olfatório, e por meio desse transporte trans-neuronal, além da invasão viral pela circulação sanguínea, o vírus ultrapassa a barreira hematoencefálica (BHE) e pode causar uma série de danos diretos em tecidos do SNC e SNP, como ilustra a FIGURA 2 (DHOUIB et al., 2020; SOLOMON, 2021, XU; LAZARTIGUES, 2022).



FIGURA 2 - MECANISMOS VIRAIS DE NEUROINVASÃO



LEGENDAS: 1) Resposta inflamatória sistêmica; 2) Estado protrombótico; 3) Infecção viral direta.  
 FONTE: Solomon (2021).

Logo a partir da entrada do SARS-CoV-2 nos tecidos e do comprometimento das células endoteliais, a imunidade inata é ativada gerando uma resposta inflamatória sistêmica, com o aumento de citocinas e quimiocinas circulantes. Ao pensar na relação sinérgica entre sistema imune e sistema nervoso, os astrócitos e a microglia são ativados ao notar as mudanças na homeostase local, podendo então exacerbar o quadro de neuroinflamação em casos de respostas descompensadas (CHOE et al., 2022; HICKMAN et al., 2019; SOLOMON, 2021; THEOHARIDES, 2022).

A microglia é composta por macrófagos especializados cerebrais, e pode ser ativada, por exemplo, em presença de agregados proteicos, exposição a neurotoxinas e infecções bacterianas e virais. De acordo com a demanda tecidual, esses macrófagos também podem produzir quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), IL-1 $\beta$  e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), além de mediador anti-inflamatório como o IL-10, com ação neuroprotetora. Esse mecanismo

dicotômico de polarização, por sua vez, visa a reparação e a sobrevivência simultânea do tecido cerebral (CHOE et al., 2022; HICKMAN et al., 2019; LOBO-SILVA et al., 2016; SOLOMON, 2021).

Além da neuroinflamação e dos prejuízos causados pela resposta imune descontrolada, o SARS-CoV-2 pode vir a causar danos estruturais a partir de eventos tromboembólicos, hipóxia tecidual, excitabilidade dos neurotransmissores glutamatérgicos e pela formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Com disrupção da BHE, e, com o acometimento das células endoteliais e de estruturas neurovasculares, há instalação de um quadro pró-trombótico com ativação das plaquetas e alterações na cascata de coagulação, podendo, inclusive, levar a casos de isquemia cerebral e acidente vascular cerebral (AVC) (CHOE et al., 2022; DHOUIB et al., 2020; SOLOMON, 2021). Com o aparecimento de biomarcadores neuroespecíficos estruturais como cadeia leve de neurofilamentos (NfL) e proteína ácida glial fibrilar (GFAP), notou-se também que o vírus da COVID-19 é capaz de provocar desmielinização dos neurônios, relacionados a prejuízos principalmente no SNP e a encefalopatias e suas consequências, e de, possivelmente, iniciar ou exacerbar a neurodegeneração após dano tecidual (BOLDRINI et al., 2021; DHOUIB, 2020; FERINI-STRAMBI; SALSONE, 2021; ISMAIL; SALAMA, 2022).

### 2.1.2 Aspectos clínicos

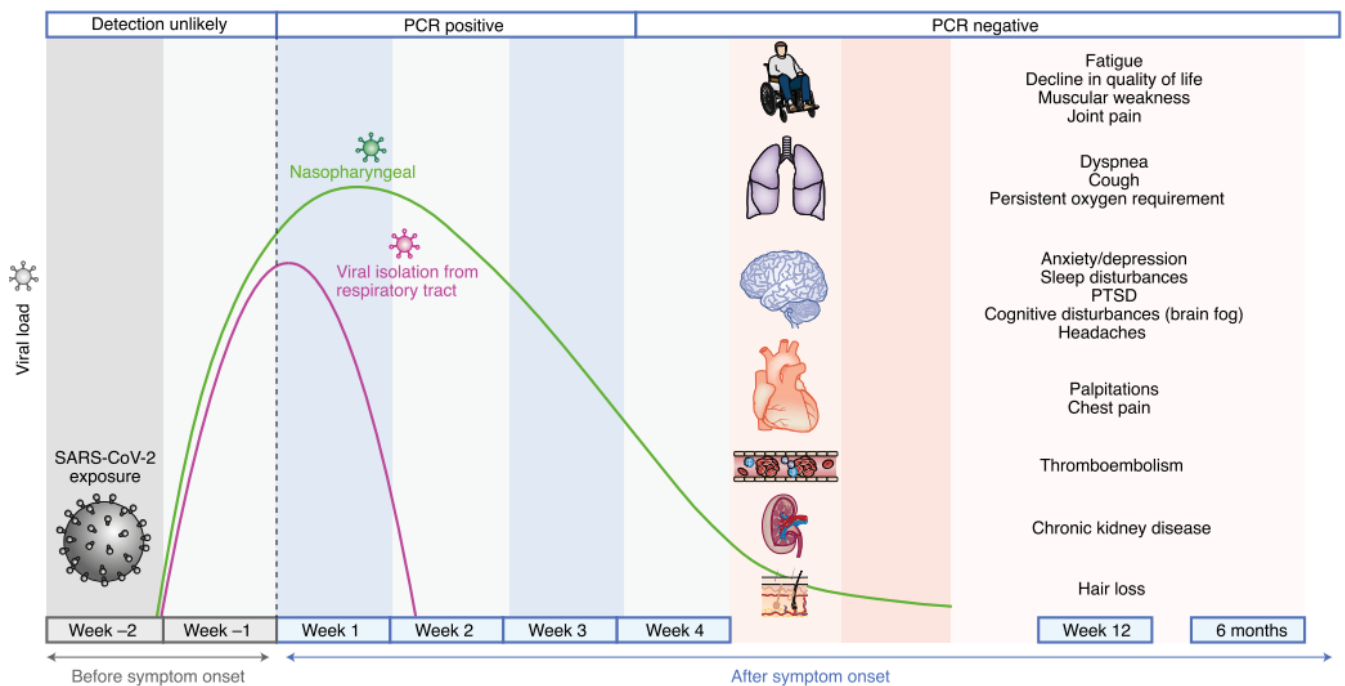
A COVID-19 é uma infecção viral que causa primariamente sintomas respiratórios, que pode variar entre os pacientes desde condições assintomáticas e leves até complicações mais severas e óbito, de acordo com as características da população afetada, como por exemplo idade, sexo, raça, condições sanitárias e nutricionais, presença de comorbidades, como hipertensão e diabetes, e a predisposição genética à tempestade de citocinas e à inflamação sistêmica exacerbada (DETOPOULOU et al., 2022; RAMOS-CASALS et al.; ZANELLA et al., 2021).

Os primeiros sintomas notados pelos infectados são comuns a várias outras doenças, como febre alta, dor de cabeça, calafrios, fadiga, tosse seca e dificuldade na respiração, além de possível disfunção da capacidade olfatória e paladar (anosmia e ageusia). Em casos mais graves, os quadros dos pacientes podem

evoluir para pneumonia e outras complicações respiratórias, cardiovasculares, neurológicas e gastrointestinais, que necessitem de hospitalização e até internamento na terapia e unidade intensiva (UTI), e que, em casos severos e críticos, podem levar à sepse, à falência de múltiplos órgãos e a óbito, principalmente em pacientes com complicações cerebrovasculares (FISICARO et al., 2021; IWASAKI et al., 2021; NALBADIAN et al., 2021; PAL et al., 2020).

O período de incubação da COVID-19 após a infecção varia, em média, de 2 a 10 dias para início dos sintomas, que podem durar dias a meses dependendo das condições dos infectados. A fase aguda está relacionada com a presença do vírus no organismo, e pode durar até quatro semanas, mesmo com queda da carga viral após cerca de duas semanas. Porém, os sintomas podem permanecer mesmo com a negativação de exames que detectam a presença do patógeno, como o PCR (*polymerase light chain*), podendo evoluir para uma forma sub-aguda e/ou crônica, de acordo com a persistência de sintomas, como fadiga, dispneia, tosse, disfunções cognitivas e outras sequelas pós-infecção que ultrapassam quatro semanas, como ilustra a FIGURA 3 (GROFF et al.; 2021; CRIVELLI et al., 2022; NALBADIAN et al., 2021; NIH, 2022).

FIGURA 3 - FASES DA COVID-19



LEGENDA: PTSD - *Post-traumatic stress disorder*.  
 FONTE: Nalbadian et al. (2021).

De acordo com as manifestações respiratórias da COVID-19, existem cinco graus de severidade da doença de acordo com os perfis de infectados (NIH, 2022):

1. Assintomáticos ou pré-sintomáticos: em casos de pessoas infectadas que não desenvolvem sintomas respiratórios que indiquem a contaminação; ou de indivíduos que se encontram no período de incubação;
2. Leves (*mild*): com aparecimento de sintomas característicos brandos, mas sem dispneia e anormalidades em exames de imagem;
3. Moderados (*moderate*): em indivíduos que apresentam alterações em exames de imagem e evidências de dispneia, como nível de SpO<sub>2</sub> (saturação de oxigênio)  $\geq 94\%$  em condições normais de ventilação;
4. Severos (*severe*): pacientes com SpO<sub>2</sub>  $< 94\%$ , razão entre pressão arterial parcial do oxigênio e oxigênio inspirado (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)  $< 300$  mmHg, taxa respiratória de  $> 30$  ciclos de respiração por minuto ou infiltrados pulmonares em mais da metade da capacidade pulmonar;
5. Críticos (*critical*): em infectados que apresentam falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção múltipla de órgãos.

#### 2.1.2.1 COVID longa

Cerca de 10% dos infectados por COVID-19 avaliados em estudos apresentam sequelas e sintomas persistentes, que duram mais do que o período agudo da doença (cerca de 30 dias), e que ainda podem aparecer com seis meses ou mais pós-infecção. Assim como na infecção pelo MERS-CoV, as implicações dos problemas a longo prazo relacionados à infecção pelo novo coronavírus envolvem maior acompanhamento em serviços de saúde e reabilitação dos pacientes (AHMED et al., 2020; LOPEZ-LEON et al., 2021; NALBADIAN et al., 2021; SCHERLINGER et al., 2021; WHO, 2021). Uma das possíveis causas do aparecimento da COVID longa é levantada por Theoharides (2022), que correlaciona a persistência de sintomas e danos ocasionados pela invasão viral com a capacidade da proteína spike (S) em driblar a resposta imune inata e adaptativa.

Os efeitos a longo prazo mais relatados na clínica são fadiga, dores nas articulações, tosse persistente, dor de cabeça forte, perda de cabelos, dispneia,

além de sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos como anosmia, ageusia, ansiedade, depressão e prejuízos de cognição e memória (GROFF et al., 2021; HAN et al., 2022; LOPEZ-LEON et al., 2021; NALBADIAN et al., 2021; SCHERLINGER et al., 2021).

A COVID longa é uma condição heterogênea e multisistêmica, e que pode afetar tanto pacientes que foram hospitalizados com quadros mais severos, como indivíduos que não precisaram de assistência médica no curso da doença (MICHELEN et al., 2021). Ao avaliar a população afetada considerando a idade e o tempo desde a vacinação, Antonelli et al. (2022) observaram que a variante omicron é a menos prevalente em comparação à variante delta em causar sintomas persistentes pós fase aguda. Na meta-análise conduzida no estudo de Han et al. (2022) foi evidenciado que as pessoas mais afetadas pelos sintomas persistentes são mulheres e indivíduos que tiveram sintomas respiratórios mais severos ao contraírem COVID-19.

#### 2.1.2.2 Sintomas neurológicos

De acordo com as manifestações neurológicas da COVID-19, o SNC e o SNP são afetados de diversas maneiras em pessoas de todos os graus de severidade, englobando desde sintomas mais inespecíficos, como dor de cabeça forte e fadiga, até maiores complicações como, encefalopatias, meningoencefalites, convulsão, complicações neurológicas relacionadas ao sistema imune, como Guillain-Barré e encefalomielite aguda disseminada, e desordens cerebrovasculares, que possuem maior associação à severidade e mortalidade de pacientes graves infectadas pelo coronavírus em comparação a outros acometimentos neuronais e cerebrais (AGHAGOLI et al., 2021; ALMQVIST et al., 2020; TOUBASI et al., 2021; WHITTAKER et al., 2020; ZAMANI et al., 2022). Desordens neuropsiquiátricas, como ansiedade, depressão, delírio e declínio cognitivo e de atenção, frequentemente observadas em pacientes com COVID longa, podem ser associadas aos mecanismos de dano celular e perda neuronal, como podem também ser associadas às condições subjetivas diante do enfrentamento da pandemia, mas que também favorecem piores desfechos em pacientes com COVID-19 (ALMQVIST et al., 2020;



ALNEEFESI et al., 2021; ELLUL et al., 2020; MERTZ et al., 2021; ROY et al., 2021; WHITTAKER et al., 2020).

Fleishcher et al. (2021) propuseram uma categorização relacionando os sintomas e os graus de envolvimento neurológico (NIV), com avaliação da sintomatologia entre o 10º dia anterior e 20º dia posterior ao início dos sintomas ou de teste positivo para o SARS-CoV-2:

- Sem envolvimento (*No NIV*): ausência de sintomas neurológicos;
- Envolvimento inespecífico (*Unespecific NIV*): em casos de sintomas como tontura, dor de cabeça, dores musculares, fraqueza e piora de condição clínica neurológica prévia;
- Envolvimento leve (*mild NIV*): casos de prejuízos sensoriais, como anosmia e ageusia e paresia de nervo craniano;
- Envolvimento neurológico severo (*severe NIV*): em casos agudos de doenças cerebrovasculares, convulsão, miopatias ou neuropatias.

Na COVID longa, as sequelas neurológicas mais relatadas pelos pacientes são dores fortes e persistentes de cabeça, que podem estar relacionadas a danos aos nervos trigêmeos e dor similar à enxaqueca (CARONNA et al., 2020). Ademais, são relatadas disfunções sensoriais de olfato e paladar, com perda de função relatada por mais de seis meses, e, mesmo em quadros leves da doença, os indivíduos se queixam de prejuízos de memória e declínio cognitivo, aliados a uma sensação de fadiga crônica e fraqueza muscular, e com aumento de desordens neuropsiquiátricas como ansiedade, depressão, distúrbios do sono e *burnout*, principalmente em profissionais da saúde da linha de frente frequentemente expostos (CRIVELLI et al., 2022; DI STADIO et al., 2022; FISICARO et al., 2022; GROFF et al., 2021; MERTZ et al., 2021; NALBADIAN et al., 2021).

A partir dos mecanismos virais de neurotropismo e destruição axonal, evidenciados por exames laboratoriais e de imagens com alterações na massa branca encefálica, desde o início da pandemia de COVID-19 houve a preocupação de que a infecção por SARS-CoV-2 pudesse desencadear processos neurodegenerativos ou exacerbar condições neurológicas e neuropsiquiátricas pré-existentes, principalmente na população mais idosa, com diagnóstico ou com risco aumentado de desenvolver doenças neurodegenerativas, como a Doença de

Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP), esclerose múltipla (EM), entre outras condições relacionadas ao SNC e ao SNP (BOLDRINI et al., 2021; DHOUIB, 2020; HENEKA et al., 2020; JHA et al., 2021; PUTRI et al., 2021; TROYER et al., 2020).

### 2.1.3 Exames laboratoriais

Para diagnóstico da COVID-19, alguns exames podem ser realizados de acordo com o tempo de infecção e início de sintomas, como testes de imagem, por exemplo a tomografia de tórax, que mostra opacidade característica em achados pulmonares; testes sorológicos visando detectar anticorpos; e testes que buscam o vírus, como testes imunorrápidos de antígenos e testes de amplificação de ácido nucleico (ambos realizados nos primeiros dias de contato com o vírus), e o RT-qPCR, ou *reverse transcriptase real-time polymerase chain reaction*, que é o padrão-ouro para diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2, capaz de amplificar o RNA viral e detectar a presença do vírus em amostras de saliva, sangue e LCR de pacientes com suspeita de COVID-19 na fase inicial da contaminação (CDC, 2022; RAI et al., 2021; ZHANG; GUO, 2020).

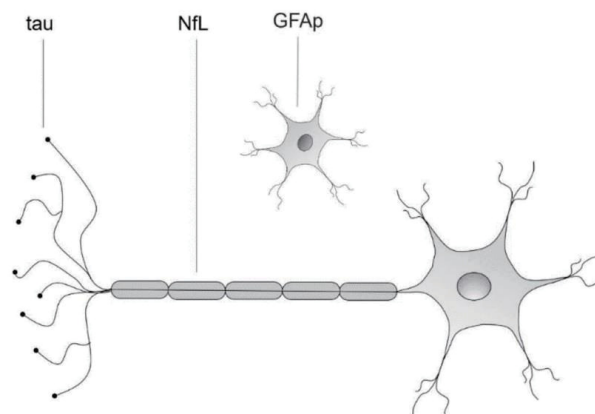
Na prática clínica, os exames para monitoramento de pacientes com COVID-19 são realizados de acordo com seus sinais e sintomas associados, e exames laboratoriais com fluidos biológicos, como plasma e LCR, em busca de biomarcadores e outros parâmetros, é uma alternativa rápida e com menor custo quando comparada a exames sorológicos e de imagem, e ainda podem ser capazes de fornecer melhor entendimento dos mecanismos da doença e prever seu curso, inclusive em modelos prognósticos de *machine learning* (COBRE et al., 2020; COBRE et al., 2022; MALIK et al., 2021; ZHANG; GUO, 2020). Cada vez mais modelos de inteligência artificial (IA) são aplicados na saúde, como algoritmos baseados em *machine learning*, que servem como ferramentas computacionais voltadas à predição e monitorização de parâmetros clínicos e terapêuticos, capazes de rapidamente auxiliarem na tomada de decisão (SHAH et al., 2019; R'EDA et al., 2020; CHANG et al., 2021; COBRE et al., 2022).

De acordo com os mecanismos do SARS-CoV-2 e sua capacidade de gerar um quadro tromboembólico e de inflamação sistêmica, algumas alterações laboratoriais foram vistas de acordo com o nível de severidade e letalidade da

COVID-19, como acidose metabólica com alterações na gasometria e altos níveis de lactato-desidrogenase (LDH), aumento na contagem de leucócitos, em níveis séricos de ureia, ferritina, creatinina e outros marcadores de função renal e hepática, procalcitonina, proteína C-reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), linfocitopenia e plaquetopenia (COBRE et al., 2020; COBRE et al., 2022; MALIK et al., 2021; ZHANG; GUO, 2020).

Com o desenvolvimento da tecnologia e de exames sensíveis e específicos capazes de detectarem moléculas cada vez menores, além de citocinas, quimiocinas e outros marcadores de inflamação, que, inclusive, também são capazes de induzir neuroinflamação, como a IL-6 e a TNF- $\alpha$ , são possíveis ser observados alguns biomarcadores diferenciais e indicativos de dano no SNC e SNP (FIGURA 4) em exames de pacientes com COVID-19 (GAETANI et al., 2020; HIRZEL et al., 2022; KANBERG et al., 2021; VIRHAMMAR et al., 2022; WILSON et al., 2016). A tecnologia conhecida como *Single-Molecule Array*, ou Simoa, é empregada em kits de reagentes e aplicada em analisadores conhecidos como HD-X (*Quanterix Corp.*, Boston, MA, USA), é uma técnica atual indicada para quantificar, em fluidos biológicos, por meio de imunoenaios digitais (ELISA), diversos biomarcadores neurológicos em sangue e LCR (GAETANI et al., 2020; HIRZEL et al., 2022; KANBERG et al., 2021; VIRHAMMAR et al., 2022; WILSON et al., 2016).

FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO DE BIOMARCADORES NEUROLÓGICOS



LEGENDA: Proteína tau; *Neurofilament light chain* (NfL); *Glial fibrillary acidic protein* (GFAP) como principais exemplos de biomarcadores neurológicos.

FONTE: HEPNER et al. (2019).

## 2.2 BIOMARCADORES NEUROLÓGICOS

### 2.2.1 Cadeias leves e pesadas de neurofilamentos (NfL e NfH)

As cadeias de neurofilamentos (Nf) são proteínas cilíndricas da família dos filamentos intermediários e constituintes do citoesqueleto dos neurônios, estando presentes nos dendritos, corpo neuronal e principalmente em axônios, sendo responsáveis pela regulação do diâmetro axonal. São abundantes em neurônios altamente mielinizados, e têm função no suporte estrutural e crescimento neuronal, além de serem importantes na manutenção da alta velocidade da condução sináptica (GAETANI et al., 2019; GAETANI et al., 2020; GAFSON et al., 2020; HEPNER et al., 2019).

Os Nf possuem 10 nm de calibre, e se dividem em cinco subunidades: as proteínas  $\alpha$ -internexina; periferina; cadeias de neurofilamentos leves (NfL) com peso molecular de 68-70 kDa; cadeias de neurofilamentos intermediárias, com 145-160 kDa e cadeias de neurofilamentos pesadas (NfH), com peso molecular de 200-220 kDa (GAETANI et al., 2019; GAETANI et al., 2020; GAFSON et al., 2020; HEPNER et al., 2019)

Os neurofilamentos, principalmente os de cadeias leves (NfL), podem ser encontrados em fluidos biológicos, como sangue e, em maior concentração, no LCR, tanto em desordens do sistema nervoso quanto em condições normais. Seus níveis basais aumentam de acordo com as mudanças fisiológicas pela idade, e podem ter sua concentração aumentada por horas após anestésias e intervenções cirúrgicas, com níveis de acordo com os sedativos utilizados (DEINER et al., 2020; EVERED et al., 2018; KHALIL et al., 2018; KHALIL et al., 2020). Porém, em casos de danos axonais em resposta à neuroinflamação, neurodegeneração, trauma, aumento da permeabilidade da BHE e desordens cerebrovasculares, têm seus níveis aumentados e possuem potencial valor prognóstico e de diferenciação em diversas patologias do SNC e SNP, como esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, Doença de Alzheimer, demência frontotemporal, parkinsonismo atípico, e, em estudos mais recentes, Doença de Creutzfeldt-Jakob, desordens neurológicas de pacientes com HIV e também se elevam pós dano por trauma, podendo estar em níveis elevados por meses em amostras de pacientes que sofreram isquemia

cerebral (BARRO et al., 2020; GAETANI et al., 2019; GAETANI et al., 2020; GAFSON et al., 2020; HEPNER et al., 2019; KHALIL et al., 2020).

### 2.2.2 Proteína ácida glial fibrilar (GFAP)

As proteínas ácidas fibrilares gliais (GFAP) são filamentos intermediários do tipo III encontrados em astrócitos no SNC, em células não mielinizadas de Schwann e em células entéricas gliais. Possuem dez isoformas identificadas até o momento, sendo a GFAP- $\alpha$  a mais abundante, mas que podem ser expressas de maneiras distintas de acordo com a condição envolvendo o SNC, e que podem ser rastreadas tanto em sangue como em LCR. Os astrócitos são um tipo de células da glia, e são as mais abundantes no cérebro, sendo então relacionadas à manutenção estrutural, além de apresentarem atividade na reciclagem de glutamato e liberação de fatores tróficos em processos mitóticos (ABDELHAK et al.; 2022; HOL; PEKONY, 2015; YANG; WANG, 2015).

Alguns moduladores da liberação de GFAP são hormônios tireoidianos, fatores de crescimento e fatores tróficos derivados da glia, e fármacos como ácido acetilsalicílico e outros inibidores da Cox-1, e clomipramina, causam inibição da expressão de GFAP por *down-regulation*, mas com esse mecanismo ainda pouco elucidado. Mutações nas proteínas GFAP e encefalopatias podem resultar em deposições proteicas (YANG; WANG, 2015).

As proteínas GFAP são liberadas com a ativação dos astrócitos em condições de danos neuronais e neurodegeneração, como após casos de trauma, isquemia, danos na medula espinhal, e também estão vinculadas a casos de neuromielite óptica, glioblastomas, glioses e cicatrizes gliais em processo de regeneração tecidual, mas em condições como esquizofrenia, desordem bipolar e depressão maior, podem ter seus níveis menores comparados a controles não neuropsiquiátricos (AKTAS et al.; 2021; HEPNER et al., 2019; TUCCARI et al., 1986; JOHNSTON-WILSON et al., 2020). Atualmente, as proteínas GFAP foram incluídas pelo FDA (*Food and Drug Administration*) no painel de biomarcadores do SNC rastreáveis em sangue, já que se trata de marcador bem estabelecido da função astrocítica (ABDELHAK et al., 2022).

### 2.2.3 Proteína S100B ligadora de cálcio

As proteínas S100B, uma das vinte identificadas da família das S100, são localizadas no citoplasma e no núcleo das células e são expressas primariamente por astrócitos, porém, nem todos os astrócitos a expressam. Essa família de proteínas (S100) são assim chamadas por apresentarem 100% de solubilidade em sulfato de amônio saturado em pH neutro, e seus subtipos podem ser encontrados em diversas populações de células, com alguns deles com maior expressão em células nervosas. No cérebro, a proteína S100B corresponde a cerca de 96% de todas as proteínas S100 e 0,5% de todas as proteínas cerebrais. Seus níveis são aumentados em recém-nascidos, e voltam a crescer fisiologicamente com o envelhecimento. Além disso, foi observado que a S100B é capaz de inibir a fosforilação da GFAP, portanto, é sugerido que essa proteína esteja relacionada na regulação das proteínas de filamentos intermediários localizados na glia, a fim de manter a integridade estrutural do citoesqueleto e da BHE (ARRAIS et al., 2020; COSTA et al., 2013; MICHETTI et al., 2012).

Essas proteínas possuem funções intra e extracelulares ligadas ao metabolismo celular, crescimento, comunicação, motilidade celular, plasticidade sináptica e manutenção da homeostase do cálcio. (ARRAIS et al., 2020; COSTA et al., 2013). São liberadas em condições fisiológicas com função trófica parácrina/autócrina, mas possuem toxicidade em altos níveis, podendo ser detectadas no sangue, LCR urina, saliva e líquido amniótico (COSTA et al., 2013; MICHETTI et al., 2012; MONROE et al., 2022)

Níveis aumentados de S100B são vistos em indivíduos que sofreram lesões provocadas por isquemia, hipóxia e após cirurgias cardiovasculares com complicações respiratórias. Também tem sua concentração aumentada e alteração na distribuição em doenças neurodegenerativas, como Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer, e em desordens neuropsiquiátricas, como estresse mental e físico, depressão e esquizofrenia (MICHETTI et al., 2019; WALLENSTEN et al., 2022).

## 2.2.4 Proteínas beta-amiloide e tau

As proteínas beta-amiloides ( $\beta$ A) são peptídeos com cerca de 40 aminoácidos resultados da proteólise da proteína transmembrana precursora amiloide (PPA) pelas enzimas  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase, e são encontradas na parte mais gordurosa das células nervosas. Esses derivados são capazes de se aglomerarem e formarem emaranhados proteicos, e são os principais constituintes das placas senis amiloides, que são depositadas no espaço extracelular do cérebro de indivíduos com Doença de Alzheimer (DA) (CHEN et al., 2017).

A proteína tau, do inglês *tubulin associated unit*, é do grupo das proteínas associadas ao microtúbulo. O microtúbulo tem papel fundamental na atividade neuronal, ao transportar proteínas motoras ao longo do axônio, e a proteína tau, por sua vez, tem ação principal na conexão e na estabilização da rede de microtúbulos celulares ao se agregar com a tubulina e a interagir com proteínas motoras celulares, como a actina (BARBIER et al., 2019; DE PAULA et al., 2009; SCHOLZ; MANDELKOW, 2014). Na fisiologia normal, a proteína tau é limitada aos axônios, mas em condições patológicas, tem suas estruturas proteicas desdobradas e podem se distribuir em todo espaço intracelular neuronal pelos corpos celulares e dendritos, e, em sua forma fosforilada insolúvel e tóxica, é capaz de formar emaranhados fibrilares (BLOOM, 2014; DE PAULA et al., 2009; HICKMAN et al., 2019).

A regulação das proteínas tau é feita por fosforilação, e a hiperfosforilação com formação dos emaranhados leva a desordens neurodegenerativas conhecidas como taupatias, como demência de diversas causas, Síndrome de Creutzfeldt-Jakob e DA, e os diagnósticos diferenciais se dão de acordo com os níveis de proteína tau total e tau fosforilada, além da razão entre suas concentrações e níveis da proteína  $\beta$ A no LCR. Na DA, esses biomarcadores podem estar alterados desde a fase prodromal da doença quando os indivíduos ainda apresentam prejuízo cognitivo leve e sem formação de placas visíveis em exames de imagens (BARBIER et al., 2019; MOLINUEVO et al., 2014; RITCHIE et al., 2017).

Apesar das evidências se dividirem quanto às hipóteses da etiologia da DA, sabe-se que a proteína tau e a proteína  $\beta$ -amiloide agem juntas a nível celular e em resposta à neuroinflamação, e o acúmulo de proteína  $\beta$ A induz a conversão da proteína tau à sua versão neurotóxica, que por sua vez também aumenta a toxicidade da  $\beta$ A por mecanismos de *feedback* (BLOOM, 2014; BUSCHE; HYMAN,



2020). Na DA, indivíduos com polimorfismos no gene da apolipoproteína- E (APOE  $\epsilon$ 4) têm o risco elevado de desenvolvimento da doença, por disfunção no catabolismo dos triglicerídeos (BLOOM, 2014; KAMETANI; HASEGAWA, 2018; WATTMO et al., 2020).

#### 2.2.5 Ubiquitina carboxil-terminal esterase L1 (UCH-L1)

A ubiquitina C-terminal hidrolase L1 (UCH-L1) é uma enzima desubiquitinizante de estrutura complexa e atada, composta por 223 aminoácidos, com maior expressão em neurônios e também em alguns tipos de células cancerígenas, e representam de 1 a 5% de todas as proteínas neuronais (BISHOP et al., 2016; KOMANDER; RAPE, 2012).

O sistema de ubiquitina é responsável pela regulação de vários processos celulares relacionados à síntese e às atividades de proteínas, já que vários resíduos de aminoácidos, como a lisina, podem sofrer ubiquitinação e, com isso, terem alterações de funções ou serem degradadas, já que algumas proteínas sinalizadas pelo sistema podem sofrer processos de degradação lisossomal e proteassomal (BISHOP et al., 2016; GLICKMAN; CIECHANOVER, 2002).

A UCH-L1 auxilia na manutenção da integridade dos axônios, e estudos recentes mostram que também está associada na regulação do metabolismo energético cerebral. Muitos dos seus mecanismos em relação à sua atividade desubiquitinizante ainda devem ser melhor elucidados, já que ainda não se têm conhecimentos aprofundados sobre como o sistema de ubiquitina é regulado e de que forma diretamente interfere na função e regulação nervosas (BISHOP et al., 2016; CERQUEIRA et al., 2020; ZHANG et al., 2022).

Apesar de não ser reconhecida como proteína essencial ao neurônio, a falta de UCH-L1 tem relação com desencadeamento de processos neurodegenerativos, como em DA e DP, já que sua atividade enzimática e hidrolase e ligase também se relacionam com outras proteínas, como a  $\beta$ A, que, ao se depositarem no tecido cerebral levam a disfunções sinápticas e perdas neuronais (BISHOP et al., 2016; GONG et al.; 2006; LIU et al., 2019; WANG et al., 2017; ZHANG et al., 2022). Os níveis de UCH-L1 também têm sido marcadores de memória e cognição, principalmente encontrados em LCR e triados em indivíduos que sofreram traumas



intracranianos, e como marcador de dano após isquemia cerebral (WANG et al., 2017; GONG et al., 2006). Em estudo recente, Zhang et al. (2022) mostraram que níveis dessa enzima já podem ser detectados em soro de pessoas saudáveis para monitorar suas funções cognitivas e de performance. Com isso, estudar a molécula de UCH-L1 se mostra fundamental pensando em novas opções terapêuticas, principalmente pensando em DA e outras doenças motoras sem cura, como esclerose lateral amiotrófica, esclerose lateral primária e paraplegia espástica hereditária (GONG et al., 2006; WANG et al., 2017; GENÇ et al., 2022).

#### 2.2.6 Enolase específica neuronal (NSE)

A enolase neuronal específica (NSE) é um subtipo de isoenzima da enolase, com função glicolítica, expressa em neurônios e em células de origem neuroendócrina, e podem chegar a 4% das proteínas totais neuronais. É mais encontrada na parte cinzenta cerebral, com baixas concentrações na massa branca encefálica de adultos e com meia-vida de aproximadamente 24h. Além disso, pode servir de marcadora para diagnóstico, estadiamento e tratamento de tumores neuroendócrinos, e, além de estar correlacionada a diversas neoplasias e dano cerebral pós-traumático, também pode ter seus níveis aumentados na síndrome de Guillain-Barré e na doença de Creutzfeldt-Jakob (ISGRÒ et al., 2015; RECH et al., 2006).

Essa enzima está associada a danos neuronais em eventos agudos neurológicos relacionados principalmente a hipóxia e encefalopatia anóxica após parada cardiorrespiratória, além de danos após acidente vascular cerebral isquêmico, convulsões e hemorragias intracranianas, além de ter valor prognóstico em pacientes em coma, ainda mais que seus níveis não são afetados pelos sedativos, e seus valores em sangue e LCR podem se encontrar correlacionados à S100B, marcador de dano glial (HAJDUKOVÁ et al., 2015; ISGRÒ et al., 2015; LU et al., 2015; MICHETTI et al., 2012; RECH et al., 2006; THELIN et al., 2016). Porém, em condições crônicas pós dano cerebral severo, por conta da perda neuronal e neurodegeneração, ao contrário de outros biomarcadores, como NfL, podem ter seus níveis reduzidos, indicando atrofia cerebral (BAGNATO et al., 2020).

### 2.2.7 Proteína sTREM2

O receptor desencadeado expresso nas células mielóides 2 (TREM-2) é um receptor codificado pelo gene TREM2, relacionado à imunidade inata e altamente expresso na micróglia, onde, ao ser ativado, promove função protetora ao ativar algumas vias relacionadas à apoptose e fagocitose, produção de citocinas, sobrevivência neuronal e viabilidade das células microgliais. É ativado por receptores fosfolipídicos, lipoproteínas e, inclusive, peptídeos da proteína  $\beta$ -amiloide, estando envolvido em seu *clearance* cerebral (FERRI et al., 2021; ZHONG et al., 2017). Muitos mecanismos envolvendo esse receptor e seu derivado solúvel ainda não estão elucidados, mas algumas mutações no gene do receptor demonstraram impactar na supressão da apoptose celular e nas respostas inflamatórias de defesa tecidual, e estão associadas a desordens neurodegenerativas, como DA, demência frontotemporal e potencial aumento de risco para esclerose múltipla (DONG et al., 2022; FILIPELLO et al., 2022; KNAPSKOG et al., 2020).

A forma solúvel do receptor TREM2 (sTREM2) é resultado de clivagem proteolítica da superfície celular do receptor, formando uma proteína transmembrana com porção C-terminal no lado citosólico e N-terminal no lado extracelular, juntamente com o sítio de ligação da proteína. Os mecanismos que explicam essa conversão também ainda não estão bem explicados, porém, é observado que após neuroinflamação e ativação microglial, os níveis de sTREM2 tendem a aumentar nos fluidos biológicos, principalmente no LCR, e de forma dependente da idade (FERRI et al., 2021; FILIPELLO et al., 2022; KNAPSKOG et al., 2020). Na DA, por exemplo, a forma solúvel pode estar aumentada já em estágios pré-clínicos da doença, e se correlaciona principalmente com os níveis de tau totais e tau fosforiladas no LCR, enquanto que os níveis de sTREM2 podem diminuir com níveis elevados de  $\beta$ A e sem evidência de *downstream* da proteína tau, como ocorre na DA. Contudo, estudos recentes mostram que a sTREM2 pode estar envolvida com o bloqueio da oligomerização e agregação da  $\beta$ A, porém, mutações no gene TREM2 (forma R47H) podem induzir a produção de proteínas neurotóxicas e que aumentam a toxicidade da  $\beta$ A (BROWN; ST GEORGE-HYSLOP, 2022; KNAPSKOG et al., 2020; SUARÉZ-CALVET et al., 2019; ZHONG et al., 2017).

Resumidamente, aparecimento de sTREM2 pode ser interpretado como uma resposta tecidual frente à ativação microglial e suas consequências, portanto, a

sSTREM2 serve de candidata a alvo terapêutico na DA e outras desordens neurodegenerativas, mas mais estudos relacionando seu potencial prognóstico para outras condições de dano cerebral ainda devem ser melhores estudadas (ZHONG et al., 2017; FERRI et al., 2021; BROWN; ST GEORGE-HYSLOP, 2022).

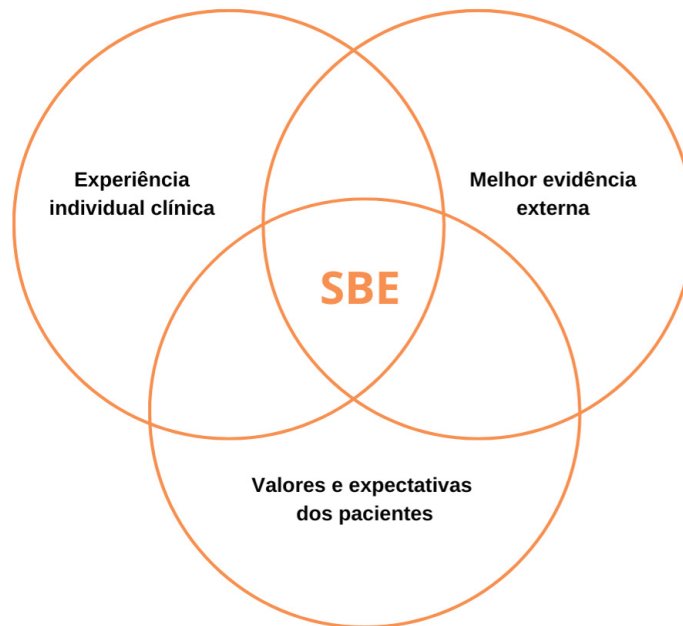
### 2.3 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS (SBE)

A Saúde Baseada em Evidências (SBE), ou Medicina Baseada em Evidências (MBE) do inglês *Evidence-based Medicine*, é uma abordagem que surgiu no final do século XX levantada por gestores e profissionais da saúde que queriam otimizar os serviços prestados à população, reduzindo custos operacionais e com a preocupação de garantir a qualidade da evidência médica científica incorporada na prática clínica (AKOBENG, 2005 ;FARIA et al., 2021).

A SBE é empregada nas chamadas Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS), que são medidas implementadas em conjunto com o governo dos países pensando em redução e solução dos problemas em saúde (SAÚDE, 2009). No Brasil, a Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), atua em conjunto com o Ministério da Saúde nas decisões envolvendo as tecnologias de saúde, como mudanças de protocolos e diretrizes de tratamentos e diagnósticos de doenças, por exemplo (NOVAES; SOARES, 2016; CAETANO et al., 2016; SAÚDE, 2009).

Com a aplicação de uma metodologia racional e humanitária, a SBE é uma prática que vai desde a identificação de problemas relevantes à tomada de decisão, já que é capaz de fornecer as melhores informações disponíveis levando em consideração a ética, os valores dos pacientes e a experiência clínica (FIGURA 5), e avaliadas de modo criterioso e sistemático com ferramentas da Epidemiologia Clínica, Estatística, Informática e Metodologia Científica (AKOBENG, 2005; COCHRANE, 2022; FARIA et al., 2021; LOPES, 2000). Nesse sentido, a revisão sistemática das evidências é a maneira mais recomendada para integrar as evidências disponíveis (AKOBENG, 2005; ROEVER, 2017).

FIGURA 5 - SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS (SBE)



FONTE: Adaptado de Masic et al. (2008)

A revisão sistemática (RS) é um tipo de estudo secundário que reúne estudos primários referentes a uma questão de pesquisa, realizado de maneira reprodutível por meio de um processo de busca, seleção, avaliação e síntese das evidências disponíveis. De acordo com o proposto pelo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), as revisões sistemáticas com e sem meta-análises representam os estudos de maior nível de evidência clínica. Porém, Murad e colaboradores (2016), propuseram uma complementação no topo da pirâmide de níveis de evidências (FIGURA 6), na qual revisões de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte, dentre todas as modalidades de revisão sistemática, possuem os níveis mais altos pensando em direcionamento das práticas clínicas e tomadas de decisões, porém, sua representação em ondas sugere que revisões de certos tipos de estudos podem ser mais relevantes em determinados momentos, a depender do contexto e das informações disponíveis.

FIGURA 6 - ADAPTAÇÃO DO TOPO DA PIRÂMIDE DE NÍVEIS DE EVIDÊNCIA



FONTE: MURAD (2016).

### 2.3.1 Tipos De Estudos Epidemiológicos

Na epidemiologia clínica, os estudos se dividem em intervencionais, relacionados a estudos clínicos *in vivo* e *in vitro* de medidas de intervenção para regulação e tratamento de doenças ou condições de saúde; ou observacionais, que têm como objetivo avaliar a população em seus variados desfechos clínicos e sua exposição a eventuais fatores causais (COSTA; BARRETO, 2003; SAÚDE, 2014).

Os estudos observacionais são divididos em descritivos e analíticos. Os estudos descritivos são relacionados aos fatores epidemiológicos que caracterizam os indivíduos incluídos, assim como avaliações de fatores de incidência e prevalência de casos de uma determinada condição, utilizando dados pré-existentes em bancos de dados de hospitalizações e mortalidade ou de dados direcionados para o desenvolvimento do estudo (COSTA; BARRETO, 2003). Estudos descritivos também abrangem os relatos e séries de casos, que, apesar de fornecerem baixo nível de evidência científica, são importantes para levantar hipóteses e direcionar o foco sobre alguma condição ou doença (OLIVEIRA et al., 2015).

Os estudos analíticos são destinados a compreender as possíveis associações entre uma exposição e uma condição de saúde. Os estudos analíticos dividem-se, principalmente, em: estudos ecológicos; estudos transversais, ou seccionais; estudos caso-controle e estudos de coortes, ou longitudinais (COSTA; BARRETO, 2003; BONITA et al., 2016).

Na realização de estudos ecológicos, ou de correlação, é feita comparação entre ocorrência da condição de saúde e a exposição de interesse em determinado grupo populacional, com uma abordagem mais coletiva já que o enfoque se dá em grupos populacionais e não em informações de doença e exposição dos indivíduos, mas sendo útil para levantar diversas hipóteses (BONITA et al., 2016). Deve-se cuidar, portanto, com o viés ecológico ao avaliar as associações, já que as associações em grupos podem não refletir todos os diferentes níveis individuais (COSTA; BARRETO, 2003; BONITA et al., 2016).

Nos estudos transversais são determinadas simultaneamente a condição de saúde e a exposição de interesse, medindo assim a prevalência da condição ou doença na população. Nesse tipo de estudo há comparação entre doentes e não doentes, e, por conta disso, estudos transversais não são adequados para determinar as associações de causa-efeito, já que não se pode avaliar se a exposição antecede ou é consequência da condição ou doença. Porém, são úteis em enfatizar vários aspectos dos indivíduos e suas condições, evidenciando tendências e necessidades em saúde da população (COSTA; BARRETO, 2003; BONITA et al., 2016).

Os estudos caso-controle, além dos estudos de coorte, fornecem melhor embasamento para investigação causal da condição de saúde ou doença, já que primeiramente partem do efeito para investigação da exposição, com obtenção da razão de chances (*odds*, OR) na comparação de pessoas com a doença, ou outra variável de desfecho, com outro grupo controle de indivíduos não afetados por doença ou outra variável de interesse, fornecendo dados sobre a ocorrência da doença em determinado tempo e sobre ocorrência de exposições passadas (COSTA; BARRETO, 2003; BONITA et al., 2016). A razão de *odds* está relacionada com a associação entre uma condição e uma exposição, sendo calculada então pela razão de chances de exposição entre os casos e da chance de exposição entre os controles (BONITA et al., 2016).

Os estudos de coorte, longitudinais ou de incidência, identificam primeiramente a população de acordo com expostos e não expostos a um fator causal de interesse por um determinado tempo, com o objetivo de acompanhar eventual surgimento de novos casos da doença ou outros desfechos de interesse. Os estudos de coorte podem ser tanto prospectivos quanto retrospectivos, e são capazes de fornecerem informações sobre a etiologia de doenças e riscos de

desenvolvê-la, com a observação da incidência da condição de saúde entre os expostos e os não expostos, com incidência entre os expostos maior quando os fatores estão associados à doença ou o desfecho verificado. Um problema recorrente a ser observado nesses tipos de estudo é a perda de indivíduos a serem acompanhados pelo tempo de seguimento do estudo, o que pode interferir diretamente no estabelecimento das possíveis associações entre exposição e doença (BONITA et al., 2016; COSTA; BARRETO, 2006; SAÚDE, 2014).

### 2.3.2 Revisão Sistemática

As etapas de condução de uma revisão sistemática, de acordo com o manual da *Cochrane* e com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (2014), são:

1. Formulação da questão relevante e norteadora da pesquisa, de acordo com o acrônimo PICOS referente aos critérios de elegibilidade relativos a População, Intervenção, Comparação, Desfechos (*Outcomes*) e Tipos de Estudos incluídos (Study design);
2. Revisão de literatura para confirmar a justificativa do estudo;
3. Registro do protocolo de pesquisa (plataforma PROSPERO, por exemplo) e declaração de eventuais conflitos de interesses;
4. Elaboração de estratégia de busca objetiva para cada base de dados a ser utilizada na identificação dos estudos;
5. Realização de triagem dos artigos por seus títulos e *abstracts*, e, após pré-seleção, leitura na íntegra dos artigos selecionados, a fim de incluir os estudos que atendam os critérios de elegibilidade;
6. Extração dos dados dos estudos incluídos e realização de avaliação da qualidade metodológica para verificar potencial risco de viés;
7. Avaliação dos dados qualitativamente e/ou quantitativamente por análises estatísticas;
8. Síntese e apresentação dos dados obtidos.

Com a difusão da SBE e a necessidade constante de respostas rápidas às questões clínicas, as revisões sistemáticas e meta-análises têm sido amplamente utilizadas. Contudo, nem sempre é possível a realização de ensaios clínicos randomizados, com isso, revisar os estudos observacionais é uma alternativa na resposta de questões de pesquisa em saúde. Porém, a presença de variáveis de confusão pode influenciar nas medidas de associações, e apenas as variáveis de confundimento conhecidas são ajustadas por modelos de regressão multivariados, e, nesse caso, a realização de meta-análise pode mascarar as variáveis de confusão não conhecidas ou controladas (ALMEIDA; GOULART, 2017; SAÚDE, 2014). De acordo com o Sistema GRADE, a qualidade da evidência de estudos observacionais vai ser mais alta quanto melhor os estudos forem delineados e com grandes estimativas de efeito (SAÚDE, 2014).

A meta-análise é uma análise estatística que obtém uma medida geral das medidas de associação de dois ou mais estudos independentes, porém, em estudos observacionais, vieses de seleção e publicação (estudos apenas de resultados positivos) são comumente observados (ALMEIDA; GOULART, 2017; SAÚDE, 2014). Por isso, ao delinear o estudo, os vieses e a variabilidade entre os estudos devem ser avaliados a fim de observar a heterogeneidade metodológica e clínica antes da condução das avaliações estatísticas. Apesar disso, a avaliação dos estudos observacionais por revisão sistemática, com ou sem meta-análise, é capaz de fornecer informações importantes sobre uma infinidade de questões relevantes e de forma rápida, com possibilidade de analisar dados de longo prazo e com menor gasto de recursos (ALMEIDA; GOULART, 2017; METELLI; CHAIMANI, 2020; SAÚDE, 2014).

### 2.3.2.1 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA

Para avaliação da qualidade metodológica e potenciais riscos de vieses dos estudos incluídos em uma revisão sistemática, podem ser utilizadas diversas ferramentas de acordo com o tipo de estudo. Com a inclusão de estudos individuais observacionais, e o *checklist* originado do *Joanna Briggs Institute* é recomendado para avaliação de séries e relatos de casos, e a escala de Newcastle Ottawa, do inglês *Newcastle Ottawa Scale* (NOS) é uma opção de ferramenta indicada pela



*Cochrane* e pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (2014) para estudos observacionais analíticos,

O *Joanna Briggs Institute* (JBI) é uma organização internacional vinculada a Universidade de Adelaide, na Austrália, com atividades voltadas à SBE. Seus colaboradores desenvolveram ferramentas para avaliação crítica de estudos, com *checklists* para séries e relatos de casos, auxiliando na identificação dos vieses presentes e a influência na qualidade da evidência (JBI, 2017).

A NOS é um questionário elaborado com a colaboração das Universidades de Newcastle, na Austrália, e de Ottawa, no Canadá, e é voltado para estudos não randomizados e observacionais, como os estudos de coortes, casos-controle e adaptável para estudos transversais, e sua avaliação contempla a seleção de pacientes, a comparabilidade entre os grupos de indivíduos do estudo, método de avaliação dos desfechos e seguimento adequado (estudos de coortes) e exposição comprovada (estudos caso-controle), com utilização de um “sistema de estrelas” no qual julga se o estudo possui qualidade baixa, moderada ou alta (MODESTI et al., 2016; SAÚDE, 2014; WELLS et al., 2021).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão sistemática de estudos observacionais, baseada nas diretrizes internacionais da colaboração da *Cochrane*, do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), de acordo com as etapas:

1. Formulação da pergunta;
2. Definição da estratégia de busca;
3. Busca nas bases de dados;
4. Triagem dos estudos;
5. Coleta dos dados;
6. Avaliação de qualidade dos estudos incluídos;
7. Análise dos dados obtidos;
8. Síntese das evidências encontradas.

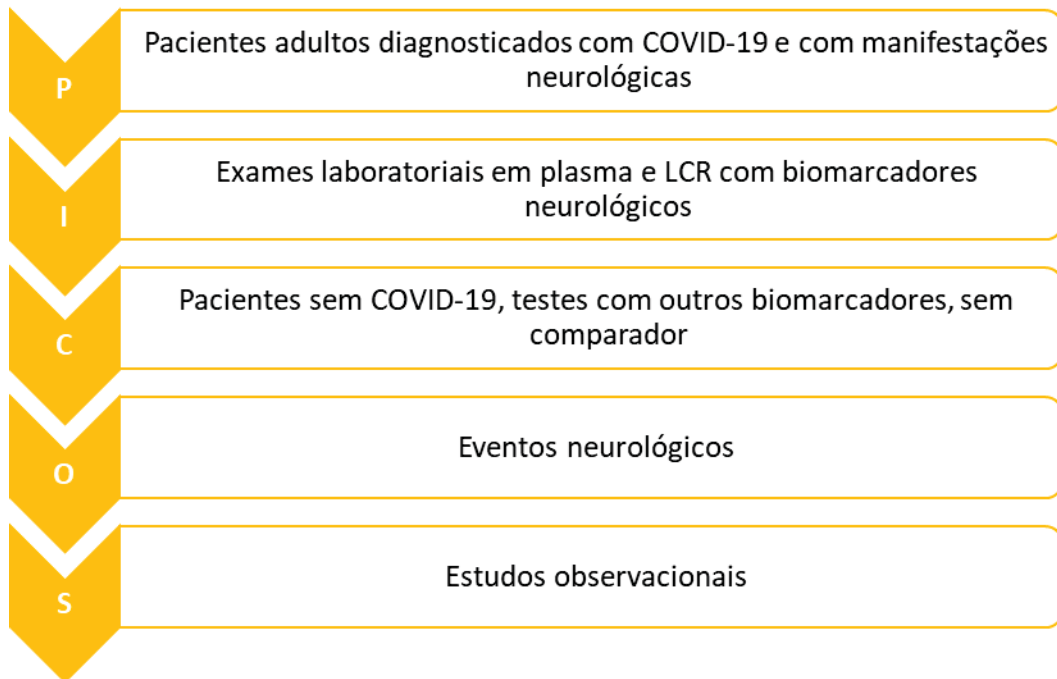
As etapas de 4 a 7 foram conduzidas por dois (2) revisores independentes com o auxílio de um terceiro revisor em casos de discrepâncias no consenso. Esse trabalho possui protocolo registrado na plataforma PROSPERO (Número de registro: CRD42021266995).

#### 3.1 FORMULAÇÃO DA PERGUNTA E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pergunta de pesquisa, pensando nos critérios de elegibilidade para inclusão de estudos, foi definida com base no acrônimo PICOS (FIGURA 7) – referente à população, intervenção, comparador, desfecho, do inglês *outcome*, e desenho de estudo, do inglês *study design*. Com isso, pensando também em mapear os possíveis biomarcadores presentes em amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com COVID-19 que tenham desenvolvido algum sinal ou sintoma neurológico, tendo ou não comorbidade neurológica, foi elaborada uma estratégia de busca ampla, com os descritores de acordo com as

bases utilizadas (Pubmed e Scopus) combinados por operadores booleanos AND e OR (APÊNDICE 1).

FIGURA 7 - ACRÔNIMO PICOS PARA A SELEÇÃO DOS ESTUDOS



FONTE: A autora (2022).

### 3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após buscas nas bases de dados Pubmed e Scopus (busca atualizada em final de março de 2022), os artigos foram inseridos no *software* gerenciador de referências EndNote® X9 e suas duplicatas foram removidas. Não foi realizada busca manual da literatura.

Para a seleção dos estudos, primeiramente foi realizada uma triagem pela leitura de títulos e resumos, excluindo assim aqueles que não satisfizessem os critérios de inclusão de acordo com o acrônimo PICOS, mas incluindo os estudos em que não se tivesse certeza da exclusão. Os artigos que passaram por essa primeira triagem, por sua vez, foram lidos na íntegra, e os estudos elegíveis para inclusão na presente revisão tiveram seus dados extraídos para posterior avaliação dos resultados obtidos. Estudos que apresentassem caracteres não-romanos foram excluídos.

### 3.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados dos estudos incluídos foi feita a partir de tabelas elaborada em planilhas do *software* Microsoft Excel®, com seções de acordo com as informações a serem extraídas dos artigos, como: autores, ano de publicação, título do estudo, país, local de publicação, fator de impacto da revista, tipo/desenho de estudo, financiamento, conflitos de interesses, número de pacientes com COVID-19, número de pacientes nos grupos controle (se aplicável), número de indivíduos por sexo, idade/faixa etária, (exame) diagnóstico de COVID-19, tipo de amostra (sangue ou LCR), biomarcadores identificados, comorbidades neurológicas e não neurológicas, sintomas gerais e neurológicos relatados e observados, grau de severidade dos pacientes, tempo de acompanhamento total e dos sintomas, sinais quantitativos dos biomarcadores, correlações encontradas, análises estatísticas realizadas, desfechos clínicos e conclusões dos estudos

### 3.4 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

Para a avaliação da qualidade, foram utilizados os *checklists* para relatos e séries de casos do JBI (ANEXOS 1 e 2, respectivamente) e as escalas de NOS para estudos de coortes (ANEXO 3) e escala adaptada para estudos transversais (ANEXO 4).

Nas escalas NOS, a pontuação pelo “sistema de estrelas” de estudos de coortes se deu de acordo com a avaliação dos domínios de seleção, comparabilidade e desfecho, de acordo com o proposto pela escala (ANEXO 3), com algumas observações:

- a. No domínio de avaliação da seleção dos estudos (máximo de 4 estrelas), estudos que são direcionados a apenas um grupo de pacientes não foram considerados como representativos, e eventuais fatores de confundimento, como infecção por COVID-19 prévia ou histórico de complicação neurológica ou outras condições anteriores infecção por SARS-CoV-2, que possam ter interferido na intensidade dos sintomas e n

concentração de biomarcadores, devem ter sido avaliados para melhor qualidade de evidência;

- b. No domínio de comparabilidade entre os estudos (máximo 2 estrelas), o fator principal a ser considerado é o controle da estratificação por idade, enquanto outros fatores de confundimento devem ser avaliados como outros fatores controlados nos estudos;
- c. No domínio dos desfechos (máximo 3 estrelas), a avaliação dos estudos dos desfechos relacionados à melhora clínica pode ter sido acessada por meio de questionários validados para acesso aos sintomas neuropsiquiátricos, bem como outros exames e relatórios médicos que justifiquem a alta hospitalar. Para avaliação dos biomarcadores como variáveis, estes devem ter sido obtidos através de ensaios validados. Avaliações estatísticas, como análises multivariadas, também foram levadas em consideração na avaliação dos desfechos relatados nos estudos incluídos;
- d. Pensando na cronologia de sintomas e fase da COVID-19, o tempo de seguimento suficiente para avaliação da persistência de sintomas escolhido foi no mínimo de 28 dias, relacionado com o início da fase sub-aguda da doença.

Já a pontuação de acordo com a escala NOS adaptada para estudos transversais (ANEXO 4) foi de acordo com algumas observações dos domínios:

- a. No domínio de avaliação da seleção dos estudos nessa revisão, não foram considerados os não-respondentes (não se aplicam), com isso, um máximo de 4 estrelas foi dado nessa categoria;
- b. No domínio de comparabilidade, 2 estrelas podem ter sido dadas, e os critérios são os mesmos estabelecidos para os estudos de coortes.
- c. No domínio de exposição, um máximo de 3 estrelas pode ter sido dado para cada estudo incluído.

### 3.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS

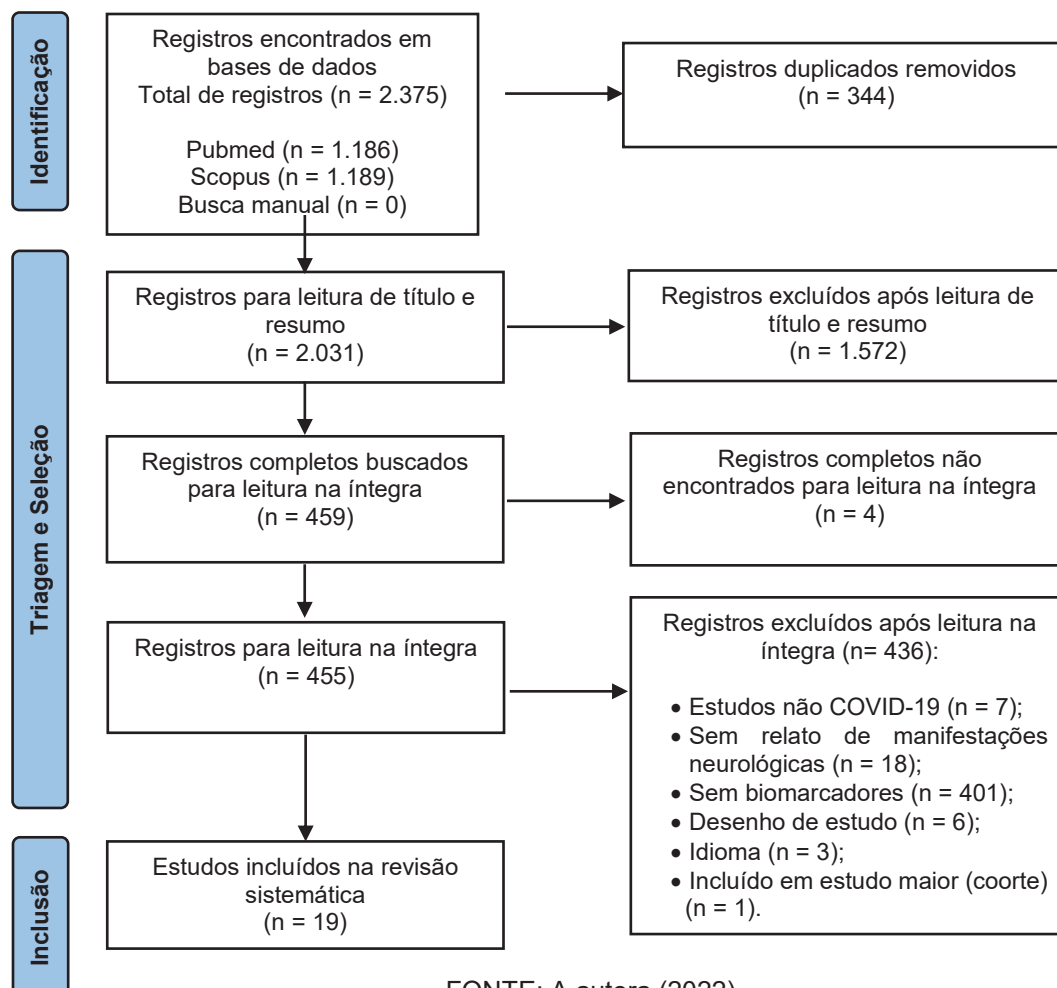
Os resultados qualitativos foram apresentados em resumo descritivo, com quadros e gráficos ilustrativos e tabelas dos dados extraídos dos estudos incluídos.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 ETAPAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Com as buscas nas bases de dados Pubmed e Scopus (APÊNDICE 1), foram encontrados, no total, 2.375 artigos. Após a remoção de duplicatas, 2.031 registros tiveram seus títulos e resumos avaliados, e foram selecionados 459 estudos para a leitura na íntegra. Para a síntese qualitativa, então, foram incluídos dezenove estudos observacionais com registros de biomarcadores neurológicos identificados em amostras de pacientes com COVID-19 e manifestações neurológicas associadas (APÊNDICE 2), como mostra o fluxograma das etapas da revisão abaixo na FIGURA 9.

FIGURA 8 - FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA (PRISMA)



FONTE: A autora (2022).

Para essa revisão, não foi realizada busca manual complementar, apenas foram conferidas as referências mencionadas pelos autores ao longo dos estudos incluídos, a fim de conferir eventuais duplicidades de dados presentes em dois ou mais artigos distintos, como ocorreu, por exemplo, na exclusão de um relato de caso, pois os dados da paciente constavam em estudo maior realizado pelo mesmo grupo, como confirmam os autores Virhammar et al (2021, p.4)

Os artigos excluídos durante a etapa de leitura na íntegra estão listados no APÊNDICE 3, com as justificativas das exclusões a partir do não cumprimento dos critérios de elegibilidade.

#### 4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Dos 19 artigos incluídos até final de março de 2022, 16% foram publicados em 2020 (16%), 15 em 2021 (79%) e 1 (5%) em 2022, como mostra o QUADRO 2.

QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (POR ORDEM ALFABÉTICA)  
(continua)

<b>Autores</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>País do estudo</b>	<b>Tipo do estudo</b>	<b>Financiamento</b>	<b>Conflito de interesses</b>
AAMODT et al.	2021	Noruega	Coorte	Sim	Não
AMERES et al.	2020	Alemanha	Coorte	Sim	Não
BOZZETTI et al.	2021	Itália	Coorte	Sim	Sim
COOPER et al.	2020	Canadá	Coorte	Sim	Não
EDÉN et al.	2021	Suécia	Série de casos	Sim	Não
ERMIS et al.	2021	Alemanha	Transversal	Não	Não
FLEISCHER et al.	2021	Alemanha	Coorte	Sim	Sim
FRITHIOF et al.	2021	Suécia	Coorte	Sim	Sim



QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (POR ORDEM ALFABÉTICA)  
(conclusão)

Autores	Ano de publicação	País do estudo	Tipo do estudo	Financiamento	Conflito de interesses
GARCIA et al.	2021	Estados Unidos	Transversal	Sim	Não
HAY et al.	2021	Estados Unidos	Coorte	Sim	Sim
HIRZEL et al.	2022	Suíça	Coorte	Sim	Sim
KANBERG et al.	2021	Suécia	Coorte	Sim	Sim
MATIAS-GUIU et al.	2021	Espanha	Relato de caso	Sim	Não
MORASSI et al.	2021	Itália	Série de casos	Não informa	Não
PERRIN et al.	2020	França	Série de casos	Não	Não
PILOTTO et al.	2021	Itália	Transversal	Sim	Sim
PRUDÊNCIO et al.	2021	Estados Unidos	Coorte	Sim	Sim
SUN et al.	2021	Estados Unidos	Transversal	Sim	Não
VIRHAMMAR et al.	2021	Suécia	Coorte	Sim	Não

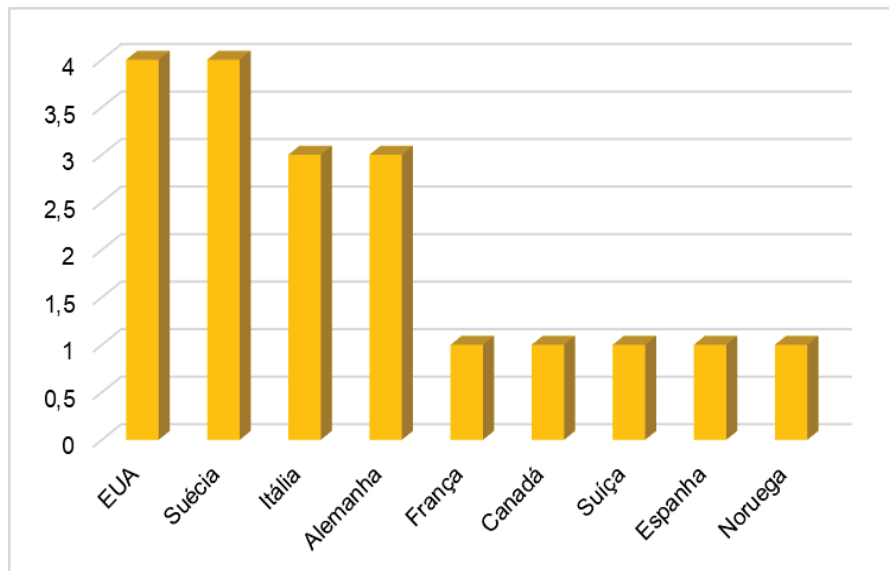
FONTE: A autora (2022).

Apenas dois estudos (11%) relataram não receber financiamento para estudo, e um não registrou sobre o fato. Os outros 84% (n = 16) declaram pelo menos uma fonte de auxílio financeiro, como as organizações *SciLifeLab* (n = 4, 21%) *Swiss National Research Foundation* (n = 2, 11%), *Swedish State Support for Clinical Research* (n = 2, 11%), e *Swedish Research Council* (n = 2, 11%). Quanto a

eventuais conflitos de interesses, 58% dos artigos incluídos (n = 11) relataram não possuir, enquanto os outros oito (42%) reportaram conflitos relacionados a seus colaboradores participarem de eventos científicos ou de estarem vinculados a empresas, com eventual interesse financeiro nas pesquisas, como a *Sanofi Genzyme*, *Quanterix Corporation*, *Biogen*, *Brain Biomarker Solutions* e outras empresas relatadas pelos autores.

Os países com maior contribuição em número de artigos publicados são Estados Unidos e Suécia, ambos com quatro artigos cada (21%) (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1 - NÚMEROS DE ESTUDOS POR PAÍS DE PUBLICAÇÃO



FONTE: A autora (2022).

De acordo com as revistas científicas de publicação, o QUADRO 3 mostra os fatores de impacto (FI) atualizados de cada veículo de publicação, de acordo com a última atualização do *Journal Citation Reports (JCR)*.

QUADRO 3 - VEÍCULOS DE PUBLICAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (continua)

AUTOR, DATA	REVISTA CIENTÍFICA DE PUBLICAÇÃO	FI
AAMODT et al. 2021	<i>Journal of Neurology</i>	6.682

QUADRO 3 – VEÍCULOS DE PUBLICAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (continua)

AUTOR, DATA	REVISTA CIENTÍFICA DE PUBLICAÇÃO	FI
AMERES et al. 2020	<i>Journal of Neurology</i>	6.682
BOZZETTI et al. 2021	<i>Immunologic Research</i>	4.505
COOPER et al. 2020	<i>Critical Care Explorations</i>	NI
EDÉN et al. 2021	<i>Neurology</i>	9.901
ERMIS et al. 2021	<i>Neurological Research and Practice</i>	NI
FLEISCHER et al. 2021	<i>Therapeutic Advances in Neurological Disorders</i>	6.430
FRITHIOF et al. 2021	<i>Clinical Neurophysiology</i>	4.861
GARCIA et al. 2021	<i>Journal of the Neurological Sciences</i>	4.553
HAY et al. 2021	<i>Cardiol Cardiovasc Med.</i>	NI
HIRZEL et al. 2022	<i>Therapeutic Advances in Neurological Disorders</i>	6.430
KANBERG et al. 2021	<i>EBioMedicine</i>	11.205
MATIAS-GUIU et al. 2021	<i>Frontiers in Psychology</i>	4.232
MORASSI et al. 2021	<i>Journal of Neurology</i>	6.682

QUADRO 3 – VEÍCULOS DE PUBLICAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (conclusão)

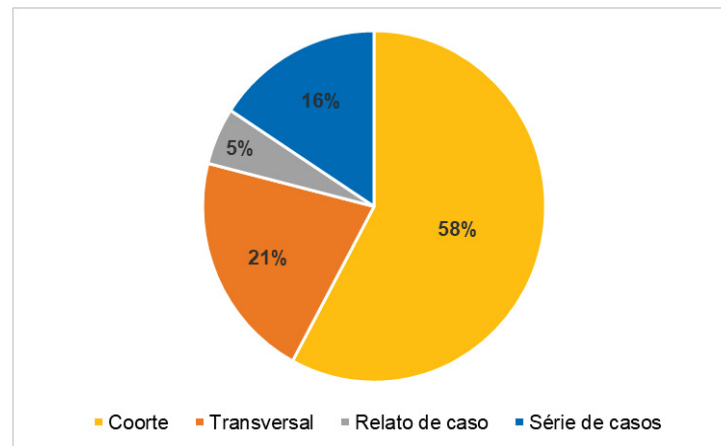
AUTOR, DATA	REVISTA CIENTÍFICA DE PUBLICAÇÃO	FI
PERRIN et al. 2020	<i>European Journal of Neurology</i>	6.288
PILOTTO et al. 2021	<i>Clinical Infectious Diseases</i>	20.999
PRUDÊNCIO et al. 2021	<i>Science Translational Medicine</i>	19.319
SUN et al. 2021	<i>Cells</i>	7.666
VIRHAMMAR et al. 2021	<i>European Journal of Neurology</i>	6.089

LEGENDA: NI – não identificado.  
 FONTE: A autora (2022).

Considerando que o JCR, de acordo com a *Clarivate*, é um reporte anual realizado por especialistas que avaliam estatisticamente o impacto de uma revista científica, os estudos incluídos no presente trabalho foram publicados em revistas com bons fatores de impacto, refletindo assim a importância dos estudos sobre COVID-19 nos últimos anos. Essa avaliação permite, portanto, ser mais uma ferramenta para avaliar a confiabilidade das evidências encontradas.

Nota-se que dentre os estudos incluídos, ainda não há estudo observacional do tipo caso-controle. Além de estudos observacionais descritivos, como os de relatos e séries de casos (n = 4, 21%), estudos analíticos como os transversais (n = 4, 21%) e coortes prospectivas (n = 11, 58%) também foram selecionados para essa revisão, como representa o GRÁFICO 2.

GRÁFICO 2 - TIPOS DE ESTUDOS INCLUÍDOS



FONTE: A autora (2022).

Dentre os onze estudos de coortes, apenas dois (11%) – Aamodt et al (2021) e Cooper et al (2020) – são multicêntricos, ou seja, um mesmo protocolo de estudo foi adotado por mais de uma instituição simultaneamente, o que pode ser vantajoso, já que podem fornecer dados de populações distintas, melhorando assim o nível de representatividade da amostra em comparação à população de um modo geral. Porém, esses dois estudos foram realizados em centros diferentes, mas no mesmo país de origem da publicação, o que acaba por não refletindo grupos mais variados de indivíduos expostos ao COVID-19.

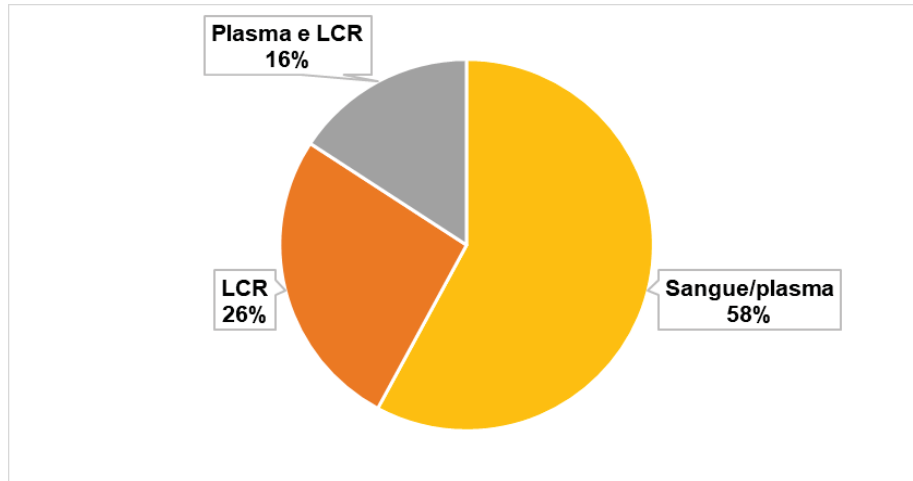
#### 4.2.1 Características Da População Dos Estudos Incluídos

De acordo com as amostras avaliadas, onze estudos identificaram os biomarcadores em sangue/plasma, enquanto cinco examinaram somente o LCR de pacientes hospitalizados. Três estudos (16%) – Fleishcher et al. (2021), Perrin et al. (2020) e Virhammar et al. (2021) – realizaram análises de biomarcadores tanto em plasma quanto em LCR (GRÁFICO 3).

A partir dos dezenove estudos incluídos, foram mapeados nove biomarcadores nessa revisão sistemática (GRÁFICO 4): o NfL foi o biomarcador mais frequente avaliado em 74% dos estudos, seguido de GFAP e proteína tau, ambas avaliadas em 32% dos estudos cada; proteína beta-amiloide ( $\beta$ A) em 11%; e

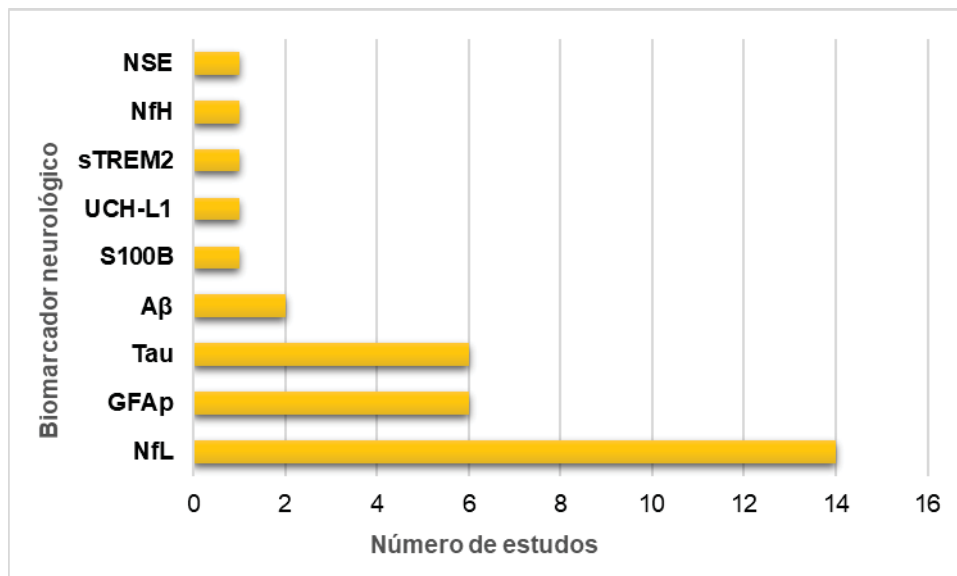
os outros biomarcadores NfH, S100B, UCH-L1, NSE e sTREM2 presentes cada em 5% dos estudos incluídos.

GRÁFICO 3 - TIPOS DE AMOSTRAS AVALIADAS PELOS ESTUDOS



FONTE: A autora (2022).

GRÁFICO 4 - BIOMARCADORES IDENTIFICADOS PELOS ESTUDOS INCLUÍDOS



LEGENDA: NSE – *neuron-specific enolase*; NfH – *neurofilament heavy chain*; sTREM2 – soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells 2; UCH-L1 - ubiquitin C-terminal hydrolase L1; S100B – protein S100B; A $\beta$  – *amyloid beta*; TAU – *tau protein*; GFAP – *glial fibrillary acidic protein*; NfL – *neurofilament light chain*.

FONTE: A autora (2022).

O quadro abaixo (QUADRO 4) detalha os biomarcadores envolvidos e os tipos de amostras analisadas em cada estudo.

QUADRO 4 - BIOMARCADORES IDENTIFICADOS PELOS ESTUDOS INCLUÍDOS (continua)

AUTOR, ANO	BIOMARCADORES	TIPO DE AMOSTRA
AAMODT et al. 2021	NfL GFAP	Sangue/plasma
AMERES et al. 2020	NfL	Sangue/plasma
BOZZETTI et al. 2021	NfL	Sangue/plasma
COOPER et al. 2020	NfL GFAP Tau UCH-L1	Sangue/plasma
EDÉN et al. 2021	NfL	LCR
ERMIS et al. 2021	NSE	Sangue/plasma
FLEISCHER et al. 2021	NfH	Sangue/plasma LCR
FRITHIOF et al. 2021	NfL GFAP tau	Sangue/plasma
GARCIA et al. 2021	NfL	LCR
HAY et al. 2021	NfL	Sangue/plasma

QUADRO 4 – BIOMARCADORES IDENTIFICADOS PELOS ESTUDOS INCLUÍDOS (conclusão)

AUTOR, ANO	BIOMARCADORES	TIPO DE AMOSTRA
HIRZEL et al. 2022	NfL	Sangue/plasma
KANBERG et al. 2021	NfL GFAP	Sangue/plasma
MATIAS-GUIU et al. 2021	tau βA	LCR
MORASSI et al. 2021	tau βA	LCR
PERRIN et al. 2020	S100B	Sangue/plasma LCR
PILOTTO et al. 2021	NfL GFAP Tau sTREM2	LCR
PRUDÊNCIO et al. 2021	NfL	Sangue/plasma
SUN et al. 2021	NfL	Sangue/plasma
VIRHAMMAR et al. 2021	NfL GFAP tau	Sangue/plasma LCR

LEGENDA: NSE – *neuron-specific enolase*; NfH – *neurofilament heavy chain*; sTREM2 – soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells 2; UCH-L1 - ubiquitin C-terminal hydrolase L1; S100B – protein S100B; Aβ – *amyloid beta*; TAU – *tau protein*; GFAP – *glial fibrillary acidic protein*; NfL – *neurofilament light chain*.

FONTE: A autora (2022).



Virhammar et al. (2021) foram os únicos autores dentre os estudos a identificarem os biomarcadores NfL, GFAP e tau tanto em amostra de sangue ou plasma quanto em amostra de LCR. Perrin et al. (2020) e Fleishcher et al. (2021), também avaliam a concentração de biomarcadores em ambos os tipos de amostras, e foram os únicos a avaliar a proteína S100B e NfH, respectivamente. O restante dos estudos (84%) avaliou os biomarcadores em apenas um tipo de amostra.

Pilotto e seus colaboradores foram os únicos incluídos nesse trabalho que identificaram a sTREM2 até o momento. Quanto à proteína tau e  $\beta$ A, que usualmente na clínica são monitoradas em conjunto, foram verificadas em LCR por 11% dos estudos (MATIAS GUIU et al. 2021; MORASSI et al., 2021).

As características gerais dos indivíduos envolvidos nos onze estudos de coortes (58%) podem ser observadas na TABELA 1 abaixo. Já os detalhes dos pacientes dos estudos transversais (n = 4, 21%) constam na TABELA 2 a seguir. Por fim, na TABELA 3, as características das séries e relatos de casos (n = 4, 21%) incluídos na revisão, com a avaliação da qualidade através das checklists do *Joanna Briggs Institute* (JBI) (ANEXOS 1 e 2). Nessas tabelas, a ordem está de acordo com a cronologia de publicação.

Na TABELA 4, é possível observar os principais desfechos e correlações realizadas pelos estudos, com enfoque nos biomarcadores identificados e possíveis eventos neurológicos relacionados.

A TABELA 5 contém a avaliação da qualidade dos estudos de coortes e transversais (n = 15) pela NOS (ANEXOS 3 e 4) incluídos no presente trabalho. A classificação se dá de acordo com os critérios:

1. Em vermelho, os estudos com menores pontuações, indicando baixa qualidade (40% dos estudos avaliados pela NOS);
2. Em amarelo, os estudos com qualidade moderada (33% dos estudos avaliados pela NOS);
3. Em verde, os estudos com as mais altas pontuações, indicando alta qualidade metodológica (27% dos estudos avaliados pela NOS).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS DE COORTES (n = 11) (continua)

Autor, ano	n pacientes com COVID-19	n (% sexo masculino)	Idade (anos)	Comorbidades relacionadas	Eventos neurológicos relatados (%)	Sintomas persistentes relatados (%)	Tempo da coleta de exames laboratoriais	Follow- up (dias)
				<b>Não neurológicas (%)</b>				
				<b>Neurológicas (%)</b>				
<b>Cooper et al., 2020</b>	27	18 (67%)	Mediana de 70 (faixa 54-76)	Hipertensão (58%) Dislipidemia (45%) Diabetes (31%) Doenças coronarianas (24%) Doença renal crônica (15%) Obesidade (7%) DPOC (4%)	Dor de cabeça (26%) Delírio (41%)	Não	4 coletas entre 1 e 21 dias	1-21
<b>Ameres et al., 2020</b>	28	3 (11%)	Faixa de 18-65	Não	Leves a moderados como dor de cabeça, anosmia (75%)	Não (100%)	7-36, uma ou duas coletas	21-36

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS DE COORTES (n = 11) (continua)

Autor, ano	n pacientes com COVID-19	n (% sexo masculino)	Idade (anos)	Comorbidades relacionadas	Eventos neuroológicos relatados (%)	Sintomas persistentes relatados (%)	Tempo da coleta de exames laboratoriais	Follow- up (dias)
<b>Virhammar et al., 2021</b>	19	NI	Mediana de 64 (faixa 34- 76)	<b>Não neurológicas (%)</b> Obesidade (47%) Hipertensão (42%) Tabagismo (21%) DPOC (21%) Diabetes (11%) Doenças coronarianas (11%) Doenças cerebrovasculares (5%)	<b>Neurológicas (%)</b> Dor de cabeça (42%) Encefalopatias/status mental alterado (42%) Anosmia (26%) Fraqueza central (21%)	Não	Uma coleta de cada amostra, range 4-78 dias	4-78
<b>Fleishcher et al. 2021</b>	102	71 (70%)	Mediana de 61.5 (faixa 20- 95)	Hipertensão (44%) Doenças coronarianas (36%) DPOC (28%) Diabetes (22%) Câncer (19,6%)	Não específica (mas 40% possuem)	Não	Na admissão	Cerca de 20 dias

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS DE COORTES (n = 11) (continua)

Autor, ano	n pacientes com COVID-19	n (% sexo masculino)	Idade (anos)	Comorbidades relacionadas	Eventos neurológicos relatados (%)	Sintomas persistentes relatados (%)	Tempo da coleta de exames laboratoriais	Follow- up (dias)
<b>Não neurológicas</b>								
<b>Neurológicas</b>								
<b>Hay et al., 2021</b>	50	26 (52%)	Média de 60.8	Hipertensão (58%) Diabetes (50%) Doenças cardiovasculares (12%) Obesidade (6%) Tabagismo (6%)	Encefalopatia (10%) Delírio (10%) Convulsão (4%)	Depressão (15%) Apneia do sono (8%) Demência (2%)	Em diferentes tempos em pacientes de UTI	3-37
<b>Aamodt et al. 2021</b>	47	34 (72%)	Média de 60.3 (faixa SD 16.3, 27-93)	Não	Mialgia (68%) Dor de cabeça (37%) Ageusia (21%) Fadiga (19%) Anosmia (16%) Encefalite (5%) Confusão (2%)	NI	Na admissão	2-10, no mínimo
<b>Frithiof et al. 2021</b>	100	11 (100%)	Mediana de 64 (faixa 51-73)	Hipertensão (51%) DPOC (27%) Diabetes (25%)	Não (100%)	NI	Antes de 9 dias e após 11 dias da admissão na UTI	4-41
					Miopatia (CIM) e neuromiopatia (CIN) do doente crítico (n = 11, 11%) Fraqueza adquirida em UTI (8%)			

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS DE COORTES (n = 11) (continua)

Autor,	n pacientes com COVID-19	n (% sexo masculino)	Idade (anos)	Comorbidades relacionadas	Eventos neuroológicos relatados (%)	Sintomas persistentes relatados (%)	Tempo da coleta de exames laboratoriais	Follow- up (dias)
<b>Kanberg et al., 2021</b>	100	57 (57%)	55 (48-65)	Não neuroológicas (%)  Obesidade (69%) Hipertensão (38%) Diabetes (16%)	Histórico de AVC (2%)  Mialgia (54%) Disgeusia (43%) Dor de cabeça (41%) Hiposmia (38%) Prejuízo cognitivo (7%)	Fadiga (40%) <i>Brain fog</i> (29%) Prejuízo cognitivo (25%)	10 dias após início dos sintomas e mais 3 medidas pelo <i>follow-up</i>	225 (187- 262)
<b>Bozzetti et al., 2021</b>	107	70 (65%)	63 (média, faixa 32- 90)	Não neuroológicas (%)  Hipertensão (17%) Tabagismo (11%)	Não  Hiposmia (35%), Hipogeusia (51%), Vertigem (10%), Fadiga (44%), Dor de cabeça (19%), Mialgia (24%), Alteração da consciência (7%), Prejuízo de memória (6%) e Síncope (9%)	Hiposmia (10%), Fadiga (26%), Mialgia (13%), Prejuízo de memória (10%)	Duas medições entre admissão e período de <i>follow- up</i>	11 – 124
<b>Prudêncio et al., 2021</b>	142	85 (58%)	Média 62 (range 22- 99)	Obesidade (50%) Doença renal crônica (12%)	Não  Dor de cabeça, convulsão, encefalopatia, lesões hemorrágicas	NI	1 e >5 medições em 2-11 dias	2- 119

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS DE COORTES (n = 11) (conclusão)

Autor,	n pacientes	n (% sexo masculino)	Idade (anos)	Comorbidades relacionadas	Eventos neuroológicos relatados (%)	Sintomas persistentes relatados (%)	Tempo da coleta de exames laboratoriais	Follow- up (dias)
<b>Hirzel et al., 2022</b>	53	33 (62%)	Mediana 50.6 (32.7-65.3)	<b>Não neuroológicas (%)</b> Hipertensão (28%) Doenças coronarianas (17%) Doenças pulmonares (11%) Doenças renais (8%)	<b>Neuroológicas (%)</b> Confusão (13%) Hemorragia cerebral (2%) Polineuropatia crítica (2%)	NI	Dois medições entre admissão e <i>follow- up</i>	3-37

LEGENDA: DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; NI - Não informam; SD – *standard deviation* (desvio-padrão).  
 FONTE: A autora (2022).

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS TRANSVERSAIS (n = 4)

Autor, ano	n pacientes com COVID-19	n (% sexo masculino)	Idade (anos)	Comorbidades relacionadas (%)	Eventos neurológicos relacionados (%)
<b>Ermis et al., 2021</b>	10	32 (60%)	Mediana 36 (54-73)	<p><b>Não neurológicas (%)</b></p> Hipertensão (68%) Diabetes (28%) Doenças coronarianas (23%)	<p><b>Neurológicas (%)</b></p> Declínio cognitivo (62%) Paresia (47%) Fraqueza (32%) Hiposmia/anosmia (26%) Dor de cabeça (21%) Ageusia (15%) Delírio (13%) Encefalopatia (4%)
<b>Garcia et al., 2021</b>	18	10 (56%)	Mediana 56 (32-69)	<p><b>Não neurológicas (%)</b></p> Hipertensão (50%) Obesidade (28%) Diabetes (28%)	<p><b>Neurológicas (%)</b></p> Demência (17%) Parkinson (6%) Epilepsia (6%) Histórico de AVC (11%)
<b>Pilotto et al., 2021</b>	13	7 (54%)	Mediana 65 (50-78)	<p><b>Não neurológicas (%)</b></p> NI	<p><b>Neurológicas (%)</b></p> Status mental alterado e encefalopatia (100%) Afasia (38%) Convulsão (31%) Déficits motores (31%) Mudanças comportamentais (31%)
<b>Sun et al., 2021</b>	24	6 (25%)	Média de 45.3 ± 12.7	<p><b>Não neurológicas (%)</b></p> Obesidade (21%) Hipertensão (17%) DPOC (17%) Diabetes (8%) AIDS (4%)	<p><b>Neurológicas (%)</b></p> Prejuízos de memória e cognição (25%) Visão dupla (4%) Alucinação (4%)

LEGENDA: DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; NI - Não informam.  
 FONTE: A autora (2022).

TABELA 3 - ESTUDOS DE RELATO E SÉRIES DE CASOS (n = 4)

Autor, ano	n Pacientes com COVID-19	Sexo	Idade (anos)	Comorbidades relacionadas (%)	Eventos neurológicos relacionados (%)	Sintomas persistentes relacionados (%)	JBI	
				Não neurológicas (%)	Neurológicas (%)			
<b>Matias-Guiu et al., 2021</b>	1	Feminino	67	Diabetes	Não tem	Mialgia, perda de memória, prejuízo cognitivo, dificuldade de concentração, fadiga, ansiedade e insônia	Sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos	4/5*
<b>Perrin et al., 2020</b>	5	3 homens (60%)	61.2 (51-71)	Doenças renais (100%) Hipertensão (80%) Hipotireoidismo (60%) Diabetes (40%) Tabagismo (40%) Dislipidemia (40%) Apneia do sono (40%)	NI	Confusão (80%) Agitação (80%) Tremor (80%) Síndrome extrapiramidal (60%) Coma (40%)	Déficit cognitivo temporário (40%)	8/10
<b>Edén et al., 2021</b>	6	5 homens (83%)	Faixa 40-80	Hipertensão (50%) Diabetes (33%) Doenças coronarianas (17%) Obesidade (17%)	Esquizofrenia em 1 (17%)	Encefalopatia (67%) Fadiga (33%) Disgeusia (17%) Perda de memória (17%) Suspeita de meningite (17%)	NI	9/10
<b>Morassi et al., 2021</b>	2	2 mulheres	70-73	Hipertensão (100%) Diabetes (50%)	Ansiedade Depressão	Disgeusia (50%) Confusão (50%) Convulsão tônico-clônica (50%)	Perda dos movimentos (parkinsonismo) Declínio cognitivo	8/10

LEGENDA: \* - escala JBI adaptada sem os itens relativos a estudos intervencionais.

FONTE: A autora (2022).



TABELA 4 - PRINCIPAIS DESFECHOS E CORRELAÇÕES OBSERVADAS NOS ESTUDOS INCLUIDOS (continua)

Autor, ano	n COVID-19	n grupo controle	Sinais nas amostras	Avaliação estatística	Principais correlações encontradas (p < 0.05) e desfechos observados
<b>Aamodt et al., 2021</b>	47	2000 (sem dados publicados)	<ul style="list-style-type: none"> <li>NfL - Média de 33.7 pg/mL (SD 36.0, 5.8-147.4)</li> <li>GFAP - Média de 286.4 pg/mL (SD 221, 74-1212)</li> </ul>	Modelos de regressão linear multivariada ajustados por idade, sexo e biomarcadores	<p>6 óbitos (13%)</p> <p>↑ NfL (admissional) em não sobreviventes (p &lt; 0.001)</p> <p>↑ GFAP (admissional) em não sobreviventes e desfechos não favoráveis (p = 0.02)</p> <p>Correlação entre NfL e GFAP (p = 2.2x10<sup>-7</sup>)</p> <p>↑ NfL em mialgias, ajustada por idade e creatinina (p = 8.7 x 10<sup>-4</sup>)</p> <p>Sem correlação significativa de NfL e GFAP com eventos como confusão, dor de cabeça, ageusia e anosmia</p>
<b>Ameres et al., 2020</b>	28	72	<ul style="list-style-type: none"> <li>NfL (mediana, IQR, pg/mL)               <ul style="list-style-type: none"> <li>18-35 anos - 4.5 (3.7-5.7)</li> <li>36-50 anos - 9.6 (6.5-11.3)</li> <li>51-65 anos - 11.6 (8.4-18.3)</li> </ul> </li> <li>Controle saudável (mediana, IQR, pg/mL)               <ul style="list-style-type: none"> <li>18-35 anos - 4.4 (3.5-5.5)</li> <li>36-50 anos - 6.8 (5.6-8.8)</li> <li>36-50 anos - 9.6 (8.2-11.2)</li> </ul> </li> </ul>	Modelos de regressão linear multivariada ajustados por idade e sexo	<p>Todos se recuperaram após 3 semanas</p> <p>Níveis de NfL dependente de idade em COVID-19 (p &lt; 0.001)</p> <p>↑ NfL e COVID (p = 0.005)</p> <p>Sem correlação com sexo (p = 0.981)</p>

TABELA 4 - PRINCIPAIS DESFECHOS E CORRELAÇÕES OBSERVADAS NOS ESTUDOS INCLUIDOS (continua)

Autor, ano	n COVID-19	n grupo controle	Sinais nas amostras	Avaliação estatística	Principais correlações encontradas (p < 0.05) e desfechos observados
<b>Bozzetti et al., 2021</b>	107	60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NFL admissão Média 32.8 pg/mL SD 56 pg/mL</li> <li>• NFL <i>follow-up</i> média 15.2 pg/mL, range 2.4 - 62.4</li> </ul>	Variáveis categóricas - teste de $\chi^2$ ou de Fisher Variáveis contínuas - t-teste independente ou Mann-Whitney U (não paramétrico) ou teste Wilcoxon	Decréscimo entre NFL pós <i>follow-up</i> e NFL admissional (p < 0.001) Pelo menos um sintoma neurológico na admissão correlacionado com sintomas prolongados (p < 0.01) Correlação com idade
<b>Cooper et al., 2020</b>	27	19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NFL (mediana, IQR, pg/mL) 32.9 (11.4–42.1) 36.7 (17.1–84.2)</li> <li>• GFAP (mediana, IQR, pg/mL) Controle - 118 (78.5–168) COVID-19 - 272 (150–555)</li> <li>• total tau (mediana, IQR, pg/mL) 3.54 (2.21–5.05) 1.80 (1.13–2.83)</li> <li>• UCH-L1 (mediana, IQR, pg/mL) 20.8 (15.5–32.9) 25.9 (14.5–41.5)</li> </ul>	Estatística descritiva e modelos de regressão linear multivariada ajustados por idade e sexo	Todos os biomarcadores correlacionam com idade ↑ NFL e GFAP em pacientes críticos com COVID-19 ↑ biomarcadores independente da função respiratória e citocinas ↑ NFL, GFAP, UCH-L1 em pacientes com delírio e COVID-19 ↑ NFL em pacientes com COVID-19 e demência comparados a sem demência (p = 0.023) ↑ significativo (p=0.0098) NFL entre o 1º e o 7º dias ↑ GFAP e tau relacionados (p = 0.0009 e p = 0.0012, respectivamente) a delírio na admissão ↑ UCH-L1 associado a aumento de tempo de sedação (p = 0.0075) Não mencionam número de óbitos
<b>Edén et al. 2021</b>	6	NI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NFL (n = 2) 974 ng/L (669–1998)</li> </ul>	Estatística descritiva	NfL com valor acima de 1,577 ng/L do valor de referência ↑NFL em apenas dois pacientes

TABELA 4 - PRINCIPAIS DESFECHOS E CORRELAÇÕES OBSERVADAS NOS ESTUDOS INCLUIDOS (continua)

<b>Autor, ano</b>	<b>n COVID-19</b>	<b>n grupo controle</b>	<b>Sinais nas amostras</b>	<b>Avaliação estatística</b>	<b>Principais correlações encontradas (p &lt; 0.05) e desfechos observados</b>
<b>Ermis et al., 2021</b>	53	Sem controle para biomarcador	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NSE</li> <li>Média 34.25 ng/mL</li> <li>Mediana 30 ng/mL</li> </ul>	Estatística descritiva	10 óbitos (2%)
<b>Fleischer et al., 2021</b>	102	NI	NI	Estatística descritiva e análise de variância por uma via (ANOVA)	Sem diferenças estatísticas significativas entre os níveis de NfH entre os grupos separados de acordo com severidade dos sintomas neurológicos 83% de pacientes com sintomas neurológicos severos já possuíam comorbidade neurológica Sintomas severos neurológicos aumentam a mortalidade
<b>Frithiof et al., 2021</b>	100	89 controles não CIN/CIM 10 controles não COVID-19	NI	Estatística descritiva e ANOVA de duas vias de medidas repetidas	↑NFL ↑ tempo de UTI no grupo CIN/CIM (p = 0.02) e sem CIN/CIM (p = 0.005) GFAP sem diferença estatística no tempo de UTI ↑ tau em CIN/CIM (p = 0.04), mas não há diferença estatística entre os <i>timepoints</i> 27 óbitos (n = 3, 27% do grupo CIN/CIM) Sem diferença estatística da idade entre os grupos

TABELA 4 - PRINCIPAIS DESFECHOS E CORRELAÇÕES OBSERVADAS NOS ESTUDOS INCLUIDOS (continua)

Autor, ano	n COVID-19	n grupo controle	Sinais nas amostras	Avaliação estatística	Principais correlações encontradas (p < 0.05) e desfechos observados
<b>Garcia et al., 2021</b>	18	14	<ul style="list-style-type: none"> <li>NfL (median, IQR) Todos (n = 18) - 8657 pg/mL (1400 - 18333)</li> <li>Isquemia (n = 7) - 22477 pg/mL (8773-81933)</li> <li>Encefalopatia (n = 6) - 8408 pg/mL (1400-18302)</li> <li>Dor de cabeça (n = 5) - 428 pg/mL (292-1595)</li> <li>NfL controle</li> <li>Saudável (n = 14) - 1105 pg/mL (750-2291)</li> <li>Isquemia (n = 8) - 4330 pg/mL (898-35388)</li> </ul>	<p>Estatística descritiva e comparações por teste de Mann-Whitney</p> <p>NfL COVID-19/isquemia &gt; NfL controle saudável (p ≤ 0.001)  NfL COVID-19/dor de cabeça &gt; NfL controle saudável (p ≤ 0.01)</p>	
<b>Hay et al. 2021</b>	50	<p>Controle saudável (n = 8) e controle COVID-19 neg (n = 11)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NfL COVID-19+ média 229.6 ± 163.9 pg/mL</li> <li>NfL COVID-19 - média 19.3± 5.6 pg/mL</li> <li>NfL controle saudável média 12.1 ± 3.1 pg/mL</li> <li>NfL na admissão Severo – 26 pg/mL Leve a moderado – 15.8 pg/mL</li> <li>NfL após <i>follow-up</i> Severo – 64.3 pg/mL Leve a moderado – 26.3 pg/mL</li> </ul>	<p>Estatística descritiva e Kruskal-Wallis ANOVA</p>	<p>↑NfL de pacientes com complicações neurológicas pós-COVID-19 comparado à sem complicações neurológicas (p = 0.01)  ↑NfL em pacientes na UTI com COVID-19 do que NfL em pacientes não COVID-19 (p = 0.01) e controles saudáveis (p = 0.005)</p>
<b>Hirzel et al., 2022</b>	53	NI		<p>Descritiva, teste de Mann-Whitney e modelos de regressão linear multivariada ajustados por idade e sexo</p>	<p>3 óbitos (6%)  ↑NfL em caso severo na admissão (p = 0.037) e após <i>follow-up</i> (p &lt; 0.001)</p>

TABELA 4 - PRINCIPAIS DESFECHOS E CORRELAÇÕES OBSERVADAS NOS ESTUDOS INCLUIDOS (continua)

Autor, ano	n COVID-19	n grupo controle	Sinais nas amostras	Avaliação estatística	Principais correlações encontradas (p < 0.05) e desfechos observados
<b>Kanberg et al., 2021</b>	100	51	<ul style="list-style-type: none"> <li>NfL (mediana, IQR) Leve - 8.7 pg/mL (6.1 - 16)</li> <li>Moderado - 11 8.7 pg/mL (6.2 - 16)</li> <li>Severo - 21 pg/mL (10 - 32)</li> <li>NfL controle - 10 pg/mL (7.2 - 15)</li> <li>GFAP (mediana, IQR) Leve - 135 pg/mL (107 - 223)</li> <li>Moderado - 178 8.7 pg/mL (123 - 249)</li> <li>Severo - 232 pg/mL (161 - 340)</li> <li>GFAP controle - 10 pg/mL (7.2 - 15)</li> </ul>	<p>Descritiva, correlação de Pearson e análise de covariância (ANCOVA) correlacionando com idade; OR (95% CI)</p>	<p>↑NfL e fadiga - OR 0.195 (p = 0.034, 95%CI -043 - 881)</p> <p>↑NfL em comparação a todos os grupos (p &lt; 0.001) na fase aguda</p> <p>↑GFAP em comparação a grupo controle (p &lt; 0.001) no grau moderado da doença</p> <p>50% dos pacientes relataram sintomas persistentes, como fadiga (40%), <i>brain fog</i> (29%) e prejuízo cognitivo (25%)</p> <p>↑NfL 70 dias após início dos sintomas (p &lt; 0.001) e ↓GFAP após esse período (p &lt; 0.001)</p> <p>Sem correlação significativa entre os biomarcadores e sintomas</p> <p>Persistentes (p &gt; 0.05)</p> <p>NfL e GFAP normalizaram após 6 meses, de acordo com o estudo</p>
<b>Matias-Guiu et al., 2021</b>	1	NI	<ul style="list-style-type: none"> <li>tau total - 574 pg/mL (VR 46-410 pg/mL)</li> <li>p-tau - 95.4 pg/mL (VR 21.5-59.0 pg/mL)</li> <li>razão <math>\beta</math>A1-42/<math>\beta</math>A1-40 - 0.052 (VR 0.068-0.115)</li> </ul>	<p>Estatística descritiva e comparação com valores de referência</p>	<p>Características de fase prodromal da DA</p>
<b>Morassi et al., 2021</b>	2	NI	<ul style="list-style-type: none"> <li>CSF- <math>\beta</math>42 225 ng/L tau 454 ng/L</li> </ul>	<p>Estatística descritiva e comparação com valores de referência</p>	<p>↓<math>\beta</math>42 225 ng/L (valores patológicos &lt; 530 ng/L) e aumentou ↑ tau 454 ng/L (valores patológicos &gt; 350 ng/L)</p>

TABELA 4 - PRINCIPAIS DESFECHOS E CORRELAÇÕES OBSERVADAS NOS ESTUDOS INCLUIDOS (continua)

Autor, ano	n COVID-19	n grupo controle	Sinais nas amostras	Avaliação estatística	Principais correlações encontradas ( $p < 0.05$ ) e desfechos observados
<b>Perrin et al., 2020</b>	5	NI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S100B</li> <li>Paciente 1 &gt; 0.105 µg/L (dia 14)</li> <li>Paciente 2 &gt; 0.105 µg/L (dia 15) e &lt; µg/L (dias 19, 23 e 25)</li> <li>Paciente 3 &gt; 0.105 µg/L (dia 32)</li> <li>Paciente 4 &gt; 0.105 µg/L (dia 12) e &lt;0.105 µg/L (dia 30)</li> <li>Paciente 5 &lt; 0.105 µg/L (dia 8) e &lt;0.105 µg/L (dia 12)</li> </ul>	<p>Estatística descritiva</p>	<p>1 óbito (20%) 2 com melhora gradual e disfunção cognitiva temporária (40%)</p>

TABELA 4 - PRINCIPAIS DESFECHOS E CORRELAÇÕES OBSERVADAS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS (continua)

Autor, ano	n COVID-19	n grupo controle	Sinais nas amostras	Avaliação estatística	Principais correlações encontradas (p < 0.05) e desfechos observados
Pilotto et al., 2021	13	39 - Controle saudável (n = 18) e controle de encefalite (n = 21)	<ul style="list-style-type: none"> <li>NfL (medianas, pg/mL, IQR) COVID-Enc - 1393 (771 - 11091) Controle 1 Enc - 1818 (1490 - 5566) Controle 2 Enc - 740 (463 - 3857) Controle saudável - 297 (229-437)</li> <li>GFAP COVID-Enc - 306 (220 - 550) Controle 1 Enc - 626 (271 - 1032) Controle 2 Enc - 311 (197 - 435) Controle saudável - 109 (76 - 151)</li> <li>tau COVID-Enc - 400 (237 - 1195) Controle 1 Enc - 400 (268 - 642) Controle 2 Enc - 231 (159 - 432) Controle saudável - 165 (127 - 183)</li> <li>sTREM2 COVID-Enc - 2531 (1355 - 4387) Controle 1 Enc - 4102 (2308 - 4816) Controle 2 Enc - 2230 (1561 - 2850) Controle saudável - 589 (478 - 1005)</li> </ul>	<p>Estatística descritiva, testes de Fisher e Kruskal-Wallis ajustados para idade</p>	<p>4 óbitos (31%) ↑NfL, GFAP, tau e sTREM2 em correlação com COVID-19 e encefalopatia, comparando aos controles (p = 0.0001)</p>

TABELA 4 - PRINCIPAIS DESFECHOS E CORRELAÇÕES OBSERVADAS NOS ESTUDOS INCLUIDOS (conclusão)

Autor, ano	n COVID-19	n grupo controle	Sinais nas amostras	Avaliação estatística	Principais correlações encontradas (p < 0.05) e desfechos observados
<b>Prudêncio et al., 2021</b>	142	55	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NfL COVID-19 (mediana e IQR) 29.4 pg/mL (3.4 - 1538.4)</li> <li>• NfL controle (mediana e IQR) 10.9 pg/mL (3.2 - 43.2)</li> </ul>	Estadística descritiva e obtenção de coeficientes de regressão e OR ajustados por idade e sexo	<p>↓NfL com uso de remdesivir (p = 0.008)</p> <p>↑NfL em piores desfechos 13 óbitos (9%)</p>
<b>Sun et al., 2021</b>	24	12	Só traz valores de correlação	Descritiva, e testes não-paramétricos (Kruskal-Wallis), correlações de Spearman	↑NfL correlacionado com idade em pacientes com sintomas neurológicos (p = 0.046), e não com nível de citocinas
<b>Virhammar et al. 2021</b>	19	NI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NfL (mediana, IQR) LCR - 1900 ng/mL (773-3763)</li> <li>Sangue - 42 pg/L (11-103)</li> <li>• GFAP (mediana, IQR) LCR - 660 ng/mL (288-930)</li> <li>Sangue - 152 pg/L (97-384)</li> <li>• tau (mediana, IQR) LCR - 397 ng/L (237 - 687)</li> <li>Sangue - 2.2 pg/L (0.9 - 3.3)</li> </ul>	Estadística descritiva e modelos de regressão linear multivariada, comparação com valores de referência pré-determinados	<p>Comparações com parâmetros laboratoriais, sem grupo controle Não relatam óbitos</p> <p>↑NfL correlacionados a nível de consciência (p &lt; 0.05)</p> <p>↑GFAP, e não tau, correlacionado com pior ECG (p &lt; 0.05)</p> <p>↑NfL correlacionados a sintomas no SNC, como coma e fraqueza central, e aumento da severidade (p &lt; 0.05)</p> <p>Correlação entre níveis de NfL e GFAP em sangue e LCR</p> <p>Não mencionam número de óbitos</p>

LEGENDA: NI – Não informa; NSE – neuron-specific enolase; NfH – neurofilament heavy chain; sTREM2 – soluble form of triggering receptor expressed on myeloid cells 2; UCH-L1 - ubiquitin C-terminal hydrolase L1; S100B – protein S100B; Aβ – amyloid beta; TAU – tau protein; GFAP – glial fibrillary acidic protein; NfL – neurofilament light chain.

FONTE: A autora (2022).



TABELA 5 - AVALIAÇÃO DE QUALIDADE PELA ESCALA NOS (continua)

Autor, data	Tipo de estudo	Total	Seleção dos indivíduos	Comparabilidade	Avaliação da exposição/desfecho	Avaliação
Cooper et al., 2020	Coorte	7/9	****	**	*	BAIXA
Ameres et al., 2020	Coorte	5/9	**	*	**	MODERADA
Virhammar et al., 2021	Coorte	4/9	**	*	*	BAIXA
Fleishcher et al., 2021	Coorte	3/9	**	*	-	BAIXA
Hay et al., 2021	Coorte	7/9	***	**	*	BAIXA
Aamodt et al., 2021	Coorte	5/9	**	**	*	BAIXA
Frithiof et al., 2021	Coorte	6/9	***	*	*	BAIXA
Kanberg et al. 2021	Coorte	9/9	****	**	***	ALTA
Bozzetti et al. 2021	Coorte	6/9	***	*	**	ALTA
Prudêncio et al. 2021	Coorte	7/9	***	**	**	ALTA
Hirzel et al. 2022	Coorte	7/9	**	**	***	MODERADA

TABELA 5 – AVALIAÇÃO DE QUALIDADE PELA ESCALA NOS (conclusão)

<b>Autor, data</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Total</b>	<b>Seleção dos indivíduos</b>	<b>Comparabilidade</b>	<b>Avaliação da exposição/desfecho</b>	<b>Avaliação</b>
<b>Ermis et al., 2021</b>	Transversal	6/9	***	*	**	<b>MODERADA</b>
<b>Garcia et al., 2021</b>	Transversal	6/9	***	*	**	<b>MODERADA</b>
<b>Pilotto et al., 2021</b>	Transversal	7/9	***	*	***	<b>ALTA</b>
<b>Sun et al., 2021</b>	Transversal	6/9	***	*	**	<b>MODERADA</b>

FONTE: A autora (2022).

No cenário atual de COVID-19, essa é a primeira revisão nesse tema protocolada na PROSPERO, desde julho de 2021.

Para esse trabalho, muitos artigos foram incluídos para leitura na íntegra pois, com a estratégia de busca pensada no início da pandemia, visando também mapear os marcadores, foram selecionados e lidos na íntegra vários artigos que rastreavam outros parâmetros e biomarcadores gerais relacionados à inflamação em plasma e LCR, mas não biomarcadores mais específicos, como os nove encontrados nos 19 estudos incluídos até esse momento da revisão.

Esse ano, os indicadores do *Journal Citation Report* (JCR), da *Clarivate Analytics*, foram atualizados. Avaliar os fatores de impacto (FI) dos locais de publicação, por mais que não sejam utilizados como motivos de inclusão ou exclusão de um artigo, pode ser interessante para estar a par da demanda da comunidade científica e da relevância dos assuntos, já que o FI é capaz de avaliar a *performance* do periódico pelo seu número de citações. A pandemia de COVID-19, por mais que tenha avançado quanto à vacinação, ainda é um dos principais assuntos em pauta na saúde pública mundial e tema de pesquisa em muitos laboratórios, hospitais e universidades, e muitos indivíduos ainda sofrem com as sequelas e os sintomas persistentes da COVID longa (HAN et al., 2022).

Uma das preocupações desde o início da pandemia de COVID-19 é o impacto que a infecção viral poderia ter de desencadear ou exacerbar condições neurológicas, principalmente pensando em desordens neurodegenerativas, que podem ter seus processos acelerados após dano tecidual (BUNGENBERG et al., 2022; TROYER et al., 2020). Dois estudos incluídos (11%), inclusive, trazem relato e séries de casos de pacientes com sinais condizentes com a fase prodromal da Doença de Alzheimer em uma paciente (MATIAS-GUIU et al., 2021) e com parkinsonismo após encefalite em dois pacientes (MORASSI et al., 2021), ao identificarem alterações características nos níveis da proteína tau e  $\beta$ A em LCR de pacientes após infecção por SARS-CoV-2, e com um deles levado à óbito.

Dentre os 19 artigos incluídos no presente trabalho, 11 deles (58%) são estudos do tipo coorte prospectiva. Porém, nem todos avaliam os biomarcadores mais de uma vez durante o curso da doença. Prudêncio et al. (2021), inclusive, ressaltam a importância de também se avaliar os biomarcadores de forma longitudinal. Esse tempo reduzido de *follow-up*, por mais que seja justificado pela urgência do contexto, acaba impactando na qualidade metodológica, já que os

estudos não conseguem prever os riscos e os eventos relacionados ao aumento de biomarcadores de danos neuronais e axonais circulantes ao longo do tempo, pensando também na fase sub-aguda a crônica (NALBADIAN et al., 2021). Nesse sentido, em estudos de coortes avaliados pela NOS, a avaliação da exposição e dos desfechos foi crucial para que os 6 estudos (32%) apresentassem baixa pontuação.

Kanberg et al (2021) e Bozzetti et al. (2021), autores dos dois estudos com as maiores coortes, maiores tempos de *follow-up* e maiores pontuações nas escalas NOS, trazem que não foram encontradas correlações entre os biomarcadores e os sintomas neurológicos dos pacientes nos estudos. Porém, em estudos futuros, devem ser melhor padronizados os tempos de coleta e a subdivisão dos pacientes, bem como mais estudos em comparação em LCR, já que é possível uma leitura mais sensível (ng/mL em LCR ao invés de pg/mL no sangue). Dentre 19 estudos, apenas 3 (16%) realizaram ensaios em LCR e sangue/plasma simultaneamente.

Os estudos de relato e séries de casos (n = 4), que foram avaliados pelo *checklist* JBI (ANEXOS 1 e 2), tiveram boas pontuações, porém, uma falha comum entre todos é a ausência de mais dados demográficos e de histórico dos pacientes.

As comorbidades mais prevalentes nos 897 infectados com COVID-19 envolvidos nos estudos incluídos são condizentes com a literatura, com hipertensão aparecendo em 74% dos estudos, afetando em torno de 30% dos indivíduos, seguida de diabetes, relatada em 63% dos estudos, e que aparece como condição pré-existente em 14% dos pacientes acompanhados. Outras condições, como doenças coronarianas (42%) e obesidade (37% dos estudos) também são as condições crônicas mais frequentes nos pacientes com COVID-19 envolvidos.

Quanto às comorbidades neurológicas, onze estudos incluíram pacientes sem comorbidades ou não relatam, enquanto oito estudos trazem pacientes com outras desordens neurológicas concomitantes, como demência (3 estudos), AVC prévio (3 estudos) e histórico de dano cerebral em um estudo. Para melhor efeito comparativo, os grupos de pacientes com e sem comorbidades devem ser melhores controlados em próximos estudos.

Dentre as complicações mais graves em pacientes com COVID-19, os eventos cerebrovasculares, como isquemia e hemorragia cerebral, estão entre as principais causas de mortalidade em pacientes severos e críticos (MBONDE et al., 2022; NANNONI et al., 2021). Porém, entre os 897 pacientes dos 19 estudos, os eventos neurológicos relatados são referentes principalmente a sintomas mais

inespecíficos de fase aguda, como desordens de paladar e olfato (citadas em 53% dos estudos) e principalmente dor de cabeça (53% dos estudos, 14% dos pacientes) foram os mais registrados, e prejuízos cognitivos e relacionados a memória (42% dos estudos) estão entre os sintomas persistentes mais relatados pelos indivíduos.

NfL e GFAP são os que mais aparecem correlacionados com os piores desfechos de fase aguda, e Cooper e colaboradores (2021), ao analisarem também UCH-L1, demonstraram correlação do aumento desses três biomarcadores com delírio em pacientes com COVID-19. Além de NfL e proteína tau, o aumento da UCH-L1 também possui relação com o aumento de tempo de sedação em pacientes na UTI ( $p = 0.0075$ ). Além de NfL e GFAP, aumento da concentração da proteína tau e sTREM2 também estão correlacionados com encefalopatias causadas pelo SARS-CoV-2 em um estudo (PILOTTO et al., 2021).

As cadeias leves de neurofilamentos (NfL) são os biomarcadores com mais correlações a sintomas encontrados até o momento da atualização da revisão, estando correlacionados com mialgias (AAMODT et al., 2021), fadiga (KANBERG et al., 2021), além de dor de cabeça, isquemia comparados a controles saudáveis (COOPER et al., 2021). O aumento de NfL na fase aguda de pacientes com complicações neurológicas pós-COVID-19 comparado à pacientes sem complicações neurológicas também foi observado por Hay e colaboradores (2021).

Pensando na aplicabilidade do rastreamento de biomarcadores na prática clínica e no uso destes como alvos terapêuticos, estudos com maior número de pacientes, mais controlados e subdivididos, e maior tempo de seguimento devem ser realizados para melhor compreensão dos mecanismos virais no curso da doença e de como os danos teciduais e a desregulação desses biomarcadores impactam outras vias e a quais sintomas possam estar mais associados à médio e longo prazo.

No presente trabalho, por conta da alta variabilidade dos dados, da falta de padronização, de obtenção e reporte dos dados pelos estudos, não foi possível realizar meta-análise. Por mais que alguns fatores de comparação, já estejam bem descritos na literatura, como o fato da concentração de alguns biomarcadores serem relacionados com a idade e o processo de envelhecimento, e da sedação e de processos cirúrgicos poderem influenciar, como NfL e tau, por exemplo (EVERED et al., 2018), mais estudos melhores delimitados precisam ser planejados e eventuais fatores de confundimento controlados, bem como a continuação dessa revisão nos moldes de “Revisão Sistemática Viva” (SIMMONDS et al., 2022) e ampliação do

protocolo para revisão de escopo a fim de mapear todas as lacunas referentes à COVID-19.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SBE é uma ferramenta de extrema importância no campo da saúde, principalmente quando se pensa em reunir as melhores evidências sobre determinado tópico relevante. Integrar as evidências atuais sobre um tema pouco elucidado, ainda mais se tratando de COVID-19, é uma alternativa válida de mapear e refinar as informações, fornecendo um compilado atualizado e elaborado de maneira criteriosa e reproduzível, e a revisão de estudos observacionais é a melhor ferramenta a fim de fornecer esse entendimento do contexto atual em relação à pergunta de pesquisa.

Com o avanço da tecnologia e dos equipamentos laboratoriais, o uso e o estudo de moléculas bioativas tem ganhado destaque, e os biomarcadores têm papel fundamental no direcionamento terapêutico e na compreensão de mecanismos celulares e de microorganismos, bem como podem servir como prognósticos de diversas condições e cursos de doenças.

### 5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Recomenda-se que essa revisão seja continuada, ampliada para revisão de escopo, além de continuação desta revisão sistemática nos moldes da “Revisão Sistemática Viva”, ou *Living Systematic Review*, com busca atualizada e frequente, já COVID-19 se trata de um assunto prioritário, bem como a condução de estudos com bases de dados e outros equipamentos de detecção de amostras, como cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas, a fim de conduzir estudos com número de amostras mais representativo para fazer associações mais robustas.

É recomendado também o estudo de biomarcadores como modelos prognósticos, para diminuir custos em exames laboratoriais na clínica médica através de modelos sensíveis, inclusive, podendo empregar *machine learning*, que, atualmente, agiliza e globaliza o acesso à informação. Além disso, os biomarcadores podem servir como alvos terapêuticos específicos e mais personalizados em estudos *in silico*, com emprego de *machine learning*, *in vitro*, e *in vivo*.

## REFERÊNCIAS

ABDELHAK, A.; FOSCHI, M.; ABU-RUMEILEH, S.; et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. **Nature Reviews Neurology**, v. 18, n. 3, p. 158–172, 2022.

AGHAGOLI, G.; GALLO MARIN, B.; KATCHUR, N. J.; et al. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. **Neurocritical Care**, v. 34, n. 3, p. 1062–1071, 2021. Springer US. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12028-020-01049-4>>. Acesso em 26 abr. 2022.

AHMAD, S. A.; MOHAMMED, S. H.; ABDULLA, B. A.; et al. Post COVID – 19 neurological disorders; a single center experience; a case series. **Annals of medicine and Surgery**, v. 76, n. 3, p. 103508, 2022. Elsevier Ltd. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103508>>. Acesso em 29 abr. 2022.

AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, n. 8, p. 837–840, 2005.

AKTAS, O.; SMITH, M. A.; REES, W. A.; et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker. **Annals of Neurology**, v. 89, n. 5, p. 895–910, 2021.

ALAIYA, A.; ALSHUKAIRI, A.; SHINWARI, Z.; et al. Alterations in the plasma proteome induced by SARS-CoV-2 and MERS-COV reveal biomarkers for disease outcomes for covid-19 patients. **Journal of Inflammation Research**, v. 14, n. 7, p. 4313–4328, 2021.

ALMEIDA, C. P. B. DE; GOULART, B. N. G. DE. How to avoid bias in systematic reviews of observational studies. **Revista CEFAC**, v. 19, n. 4, p. 551–555, 2017.

ALMQVIST, J.; GRANBERG, T.; TZORTZAKAKIS, A.; et al. Neurological manifestations of coronavirus infections – a systematic review. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 7, n. 10, p. 2057–2071, 2020.

ALNEFEESI, Y.; SIEGEL, A.; LUI, L. M. W.; et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, n. 2, p. 1–11, 2021.

ALONSO-LANA, S.; MARQUIÉ, M.; RUIZ, A.; BOADA, M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 12, n. 10, p. 1–15, 2020.

ANTONELLI, M.; PUJOL, J. C.; SPECTOR, T. D.; OURSELIN, S.; STEVES, C. J. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. **The Lancet**, v. 399, n. 10343, p. 2263–2264, 2022. Elsevier Ltd. Disponível



em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00941-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00941-2)>. Acesso em: Acesso em 30 jul. 2022.

ARRAIS, A. C.; MELO, L. H. M. F.; NORRARA, B.; et al. S100B protein: general characteristics and pathophysiological implications in the Central Nervous System. **International Journal of Neuroscience**, v. 132, n. 3, p. 313–321, 2022. Taylor & Francis. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/00207454.2020.1807979>>. Acesso em 30 jul. 2022.

BADENOCH, J. B.; RENGASAMY, E. R.; WATSON, C.; et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Brain Communications**, v. 1, p. 1–15, 2021.

BAGNATO, S.; ANDRIOLO, M.; BOCCAGNI, C.; et al. Reduced Neuron-Specific Enolase Levels in Chronic Severe Traumatic Brain Injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 37, n. 2, p. 423–427, 2020.

BARBIER, P.; ZEJNELI, O.; MARTINHO, M.; et al. Role of tau as a microtubule-associated protein: Structural and functional aspects. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, n. 7, p. 1–14, 2019.

BARRO, C.; CHITNIS, T.; WEINER, H. L. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 7, n. 12, p. 2508–2523, 2020.

BIAGIANTI, B.; LIBERTO, A. DI; EDOARDO, A. N.; et al. Cognitive Assessment in SARS-CoV-2 Patients: A Systematic Review. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, n. 7, p. 1–12, 2022.

BISHOP, P.; ROCCA, D.; HENLEY, J. M. Ubiquitin C-Terminal hydrolase L1 (UCH-L1): Structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. **Biochemical Journal**, v. 473, n. 16, p. 2453–2462, 2016.

BLOOM, G. S. Amyloid- $\beta$  and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. **JAMA Neurology**, v. 71, n. 4, p. 505–508, 2014.

BOLDRINI, M.; CANOLL, P.; KLEIN, R. How COVID-19 Affects the Brain. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 78, p. 682–683, 2021.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. Capítulo 3 - Tipos de estudo. **Epidemiologia Básica**, p. 1–21, 2016.

BROWN, G. C.; ST GEORGE-HYSLOP, P. Does Soluble TREM2 Protect Against Alzheimer's Disease? **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, n. 1, p. 1–7, 2022.

BUCCAFUSCA, M.; MICALI, C.; AUTUNNO, M.; et al. Favourable course in a cohort of Parkinson's disease patients infected by SARS-CoV-2: a single-centre experience. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 3, p. 811–816, 2021.

BUNGENBERG, J.; HUMKAMP, K.; HOHENFELD, C.; et al. Long COVID-19: Objectifying most self-reported neurological symptoms. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 9, n. 2, p. 141–154, 2022. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85123170662&doi=10.1002%2Facs.51496&partnerID=40&md5=c681e2539b163304c5147dffa6e9602>>. Acesso em 01 ago. 2022.

BUSCHE, M. A.; HYMAN, B. T. Synergy between amyloid- $\beta$  and tau in Alzheimer's disease. **Nature Neuroscience**, v. 23, n. 10, p. 1183–1193, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41593-020-0687-6>>. Acesso em 13 dez. 2021.

CARONNA, E.; BALLVÉ, A.; LLAURADÓ, A.; et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. **Cephalalgia**, v. 40, n. 13, p. 1410–1421, 2020.

CAETANO, R.; SILVA, R. M. D. PEDRO, E. M.; OLIVEIRA, I. A. G.; BIZ, A. N.; SANTANA, P. Incorporation of new medicines by the National Commission for Incorporation of Technologies. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 2513-2515, 2017.

CDC. COVID-19 Testing: What You Need to Know. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>>. Acesso em 12 ago. 2022.

CEBAN, F.; LING, S.; LUI, L. M. W.; et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain Behavior and Immunity**, v. 101, n. 1, p. 93–135, 2022.

CERQUEIRA, F. M.; VON STOCKUM, S.; GIACOMELLO, M.; et al. A new target for an old DUB: UCH-L1 regulates mitofusin-2 levels, altering mitochondrial morphology, function and calcium uptake. **Redox Biology**, v. 37, n. 8, p. 101676, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101676>>. Acesso em 25 mai. 2022.

CEVIK, M.; TATE, M.; LLOYD, O.; et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Microbe**, v. 2, n. 1, p. 13–22, 2021.

CHANG, C. H.; et al. Machine learning and novel biomarkers for the diagnosis of alzheimer's disease. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 22, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms22052761>>. Acesso em: 24 mai. 2022.

CHEN, G. F.; XU, T. H.; YAN, Y.; et al. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 38, n. 9, p. 1205–1235, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/aps.2017.28>>. Acesso em: 14 dez. 2021.

CHOE, K.; PARK, H. Y.; IKRAM, M.; AL, E. Systematic Review of the Common Pathophysiological Mechanisms in COVID-19 and Neurodegeneration: The Role of Bioactive Compounds and Natural Antioxidants. **Cells**, v. 11, p. 1–24, 2022.

COBRE, A. de F.; STREMEL, D. P.; NOLETO, G. R.; et al. Diagnosis and prediction of COVID-19 severity: can biochemical tests and machine learning be used as prognostic indicators? **Computers in Biology and Medicine**, v. 37, p. 1–9, 2021.

COBRE, A. DE F.; SUREK, M.; STREMEL, D. P.; et al. Diagnosis and prognosis of COVID-19 employing analysis of patients' plasma and serum via LC-MS and machine learning. **Computers in Biology and Medicine**, v. 146, p. 1–12, 2022.

COSTA, D. C. A.; SILVA, L. R. DOS S.; COERTJENS, M. Mecanismos e funções da proteína S100B durante a hipóxia: Uma revisão de literatura. **Revista Neurociências**, v. 21, n. 3, p. 408–419, 2013.

CRIVELLI, L.; BEGHI, E.; PALMER, K.; et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Alzheimer's Dement.**, v. 18, n. 10, p. 1047–1066, 2022.

DAVIES, R.; MOWBRAY, F.; MARTIN, A. F.; SMITH, L. E.; RUBIN, G. J. A systematic review of observational methods used to quantify personal protective behaviours among members of the public during the COVID-19 pandemic, and the concordance between observational and self-report measures in infectious disease health protecti. **BMC Public Health**, v. 22, p. 1–13, 2021. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=empp&NEWS=N&AN=2016371254>>. Acesso em 14 mai. 2022.

DEINER, S.; BAXTER, M. G.; MINCER, J. S.; et al. Human plasma biomarker responses to inhalational general anaesthesia without surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 125, n. 3, p. 282–290, 2020. Elsevier Ltd. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.04.085>>. Acesso em: 03 mar. 2022.

DE PAULA, V. J. R.; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. The role of TAU protein in the pathophysiology of frontotemporal dementia. **Rev Psiq Clín.**, v. 36, n. 5, p. 197–202, 2009.

DETOPOULOU, P.; TSOUMA, C.; PAPAMIKOS, V. COVID-19 and Nutrition. **Topics in Clinical Nutrition**, v. 37, n. 3, p. 187–202, 2022.

DI STADIO, A.; BRENNER, M. J.; DE LUCA, P.; et al. Olfactory Dysfunction, Headache, and Mental Clouding in Adults with Long-COVID-19: What Is the Link between Cognition and Olfaction? A Cross-Sectional Study. **Brain Sciences**, v. 12, n. 2, p. 1–12, 2022.

DOUAUD, G.; LEE, S.; ALFARO-ALMAGRO, F.; et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. **Nature**, v. 604, n. 7907, p. 697–707, 2022.

DHOUIB, I. E. Does coronaviruses induce neurodegenerative diseases? A systematic review on the neurotropism and neuroinvasion of SARS-CoV-2. **Drug Discoveries & Therapeutics**, v. 14, n. 6, p. 262–272, 2020.

DI STADIO, A.; BRENNER, M. J.; DE LUCA, P.; et al. Olfactory Dysfunction, Headache, and Mental Clouding in Adults with Long-COVID-19: What Is the Link between Cognition and Olfaction? A Cross-Sectional Study. **Brain Sciences**, v. 12, n. 2, p. 1–12, 2022.

DONG, M. H.; ZHOU, L. Q.; TANG, Y.; et al. CSF sTREM2 in neurological diseases: a two-sample Mendelian randomization study. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, n. 1, p. 1–9, 2022. BioMed Central. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12974-022-02443-9>>. Acesso em 01 ago. 2022.

DOUAUD, G.; LEE, S.; ALFARO-ALMAGRO, F.; et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. **Nature**, v. 604, n. 7907, p. 697–707, 2022.

ELLUL, M. A.; BENJAMIN, L.; SINGH, B.; ET AL. Neurological associations of COVID-19. **Lancet Neurol**, v. 19, n. 9, p. 767–783, 2020.

EVERED, L.; SILBERT, B.; SCOTT, D. A.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K. Association of Changes in Plasma Neurofilament Light and Tau Levels With Anesthesia and Surgery. **JAMA Neurology**, v. 1, p. 1–7, 2018.

FARIA, L.; DE OLIVEIRA-LIMA, J. A.; ALMEIDA-FILHO, N. Evidence-based medicine: A brief historical analysis of conceptual landmarks and practical goals for care. **História, Ciências, Saúde - Manguinhos**, v. 28, n. 1, p. 59–78, 2021.

FAUSTINO, R.; FARIA, M.; TEIXEIRA, M.; et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of coronavirus: One health approach for a global strategy. **One Health**, v. 14, n. 1, p. 1–12, 2022.

FERINI-STRAMBI, L.; SALSONE, M. COVID-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? **Journal of Neurology**, v. 268, n. 2, p. 409–419, 2021. Springer Berlin Heidelberg. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00415-020-10070-8>>. Acesso em: 06 jun. 2021.

FERRI, E.; ROSSI, P. D.; GERACI, A.; et al. The sTREM2 Concentrations in the Blood: A Marker of Neurodegeneration? **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 7, n. 3, p. 1–6, 2021.

FILIPELLO, F.; GOLDSBURY, C.; YOU, S. F.; et al. Soluble TREM2: Innocent bystander or active player in neurological diseases? **Neurobiology of Disease**, v. 165, p. 105630, 2022. Elsevier Inc. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105630>>. Acesso em 02 ago. 2022.

FISICARO, F.; DI NAPOLI, M.; LIBERTO, A.; et al. Neurological sequelae in patients with covid-19: A histopathological perspective. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 4, p. 1–16, 2021.

GAETANI, L.; BLENNOW, K.; CALABRESI, P.; et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 0, p. 1–12, 2019.

GAETANI, L.; HÖGLUND, K.; PARNETTI, L.; et al. A new enzyme-linked immunosorbent assay for neurofilament light in cerebrospinal fluid: Analytical validation and clinical evaluation. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 10, n. 1, p. 1–13, 2018.

GAFSON, A. R.; BARTHÉLEMY, N. R.; BOMONT, P.; et al. Neurofilaments: Neurobiological foundations for biomarker applications. **Brain**, v. 143, n. 7, p. 1975–1998, 2020.

GENÇ, B.; JARA, J.H.; SANCHEZ, S. S. et al. Upper motor neurons are a target for gene therapy and UCHL1 is necessary and sufficient to improve cellular integrity of diseased upper motor neurons. **Gene Ther** 29, 178–192, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41434-021-00303-4>>. Acesso em 02 ago. 2022.

GILIO, L.; GALIFI, G.; CENTONZE, D.; STAMPANONI BASSI, M. Case Report: Overlap Between Long COVID and Functional Neurological Disorders. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 1–4, 2022. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85124503049&doi=10.3389%2Ffnur.2021.811276&partnerID=40&md5=cc4ee72d68c8a6132161925b967763a9>>. Acesso em 29 jul. 2022.

GLICKMAN, M. H.; CIECHANOVER, A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. **Physiol. Rev.** v. 82, p. 373–428, 2002.

GONG, B.; CAO, Z.; ZHENG, P.; et al. Ubiquitin Hydrolase Uch-L1 Rescues  $\beta$ -Amyloid-Induced Decreases in Synaptic Function and Contextual Memory. **Cell**, v. 126, n. 4, p. 775–788, 2006.

GROFF, D.; SUN, A.; SSENTONGO, A. E.; et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection A Systematic Review. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 10, p. 1–17, 2021.

GUPTA, S.; KAUR, M. Surge of Bell' s Palsy in the era of COVID- 19: Systematic review. **European Journal of Neurology**, v. 29, n. 4, p. 2526–2543, 2022.

HAJDUKOVÁ, L.; SOBED, O.; PRCHALOVÁ, D.; et al. Biomarkers of Brain Damage: S100B and NSE Concentrations in Cerebrospinal Fluid--A Normative Study. **Biomed Res Int.**, 2015:379071, 2015. Disponível em: <[doi:10.1155/2015/379071](https://doi.org/10.1155/2015/379071)>. Acesso em 16 mar. 2022.

HAMED, M. E.; NAEEM, A.; ALKADI, H.; et al. Elevated Expression Levels of Lung Complement Anaphylatoxin, Neutrophil Chemoattractant Chemokine IL-8, and RANTES in MERS-CoV-Infected Patients: Predictive Biomarkers for Disease Severity and Mortality. **Journal of Clinical Immunology**, v. 41, n. 7, p. 1607–1620,

2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10875-021-01061-z>>. Acesso em: 03 ago. 2021.

HAN, Q.; ZHENG, B.; DAINES, L.; SHEIKH, A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on. **Pathogens**, v. 11, p. 2–14, 2022.

HENEKA, M. T.; GOLENBOCK, D.; LATZ, E.; MORGAN, D.; BROWN, R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 12, n. 1, p. 10–12, 2020.

HEPNER, A.; PORTER, J.; HARE, F.; et al. Serum Neurofilament Light, Glial Fibrillary Acidic Protein and Tau Are Possible Serum Biomarkers for Activity of Brain Metastases and Gliomas. **World Journal of Oncology**, v. 10, n. 4–5, p. 169–175, 2019.

HICKMAN, S.; IZZY, S.; SEN, P.; MORSETT, L.; KHOURY, J. EL. Microglia in neurodegeneration. **Nature Neuroscience**, v. 21, n. 10, p. 1359–1369, 2019.

HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M. J.; WELCH, V. A. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **Cochrane**, 2022. Disponível em <<https://training.cochrane.org/handbook>> Acesso em 14 jul 2021.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, 2020.

HOL, E. M.; PEKONY, M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 32, p. 121–130, 2015. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2015.02.004>>. Acesso em: 05 set. 2021.

IBRAHIM, I.; SARA, I. Association of CNS demyelination and COVID - 19 infection: an updated systematic review. **Journal of Neurology**, v. 269, p 541-576, 2022.

ISGRÒ, M. A.; BOTTONI, P.; SCATENA, R. Neuron-specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 867, p. 125–143, 2015.

IWASAKI, M.; SAITO, J.; ZHAO, H.; et al. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. **Inflammation**, v. 44, n. 1, p. 13–34, 2021.

JACKSON, C. B.; FARZAN, M.; CHEN, B.; CHOE, H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 3–20, 2022.



JHA, N. K.; OJHA, S.; JHA, S. K.; et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 71, n. 11, p. 2192–2209, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>>. Acesso em 11 jul. 2021.

JB.I. Joanna Briggs Institute. Checklist For Case Series, 2017.

JOHNSTON-WILSON, N.; SIMS, C; HOFMANN, J P.; et al. Disease-specific alterations in frontal cortex brain proteins in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. **Mol Psychiatry**, v. 5, p. 142–149, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000696>>. Acesso em 03 mar. 2021.

KAMETANI, F.; HASEGAWA, M. Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, n. 1, 2018.

KHALIL, M.; PIRPAMER, L.; HOFER, E.; et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-14612-6>>. Acesso em 03 set. 2021.

KHALIL, M.; TEUNISSEN, C. E.; OTTO, M.; et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. **Nature Reviews Neurology**, v. 14, n. 10, p. 577–589, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>>. Acesso em: 06 fev. 2022.

KNAPSKOG, A. B.; HENJUM, K.; IDLAND, A. V.; et al. Cerebrospinal fluid sTREM2 in Alzheimer's disease: comparisons between clinical presentation and AT classification. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-72878-8>>. Acesso em 02 ago. 2022.

KOMANDER, D.; RAPE, M. The ubiquitin code. **Annual Review of Biochemistry**, v. 81, p. 203–229, 2012.

KYE, B.; TAN, J.; HAN, R.; et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. **BMJ**, v. 378, p. 1–12, 2022.

LIU, H.; POVYSHEVA, N.; ROSE, M. E.; et al. Role of UCHL1 in axonal injury and functional recovery after cerebral ischemia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 116, n. 10, p. 4643–4650, 2019.

LOBO-SILVA, D.; CARRICHE, G. M.; CASTRO, A. G.; ROQUE, S.; SARAIVA, M. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 13, n. 1, p. 1–10, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12974-016-0763-8>>. Acesso em 13 jun. 2021.

LOPES, A. A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 285–288, 2000.

LOPEZ-LEON, S. L.; OSTROSKY, T. W.; PERELMAN, C.; et al. More than 50 long - term effects of COVID - 19: a systematic review and meta - analysis Middle East respiratory syndrome. **Scientific Reports**, p. 1–12, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>>. Acesso em 03 jun. 2022.

LU, K.; XU, X.; CUI, S.; WANG, F.; ZHANG, B.; ZHAO, Y. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis. **J. Neurol. Sci.**, v.359, p. 202-206, 2015.

LUO, W.; LIU, X.; BAO, K.; HUANG, C. Ischemic stroke associated with COVID - 19: a systematic review and meta - analysis. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 4, p. 1731–1740, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10837-7>>. Acesso em: 01 ago. 2022.

MAIESE, A.; CHIARA, A.; CHIARA, M.; et al. 2 and the brain : A review of the current knowledge on neuropathology in COVID-19 . **Brain Pathology**, v. 31, n. 5, p. 1–17, 2021.

MALIK, P.; PATEL, U.; MEHTA, D.; et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 26, n. 3, p. 107–108, 2021.

MANCA, R.; DE MARCO, M.; INCE, P. G.; VENNARI, A. Heterogeneity in Regional Damage Detected by Neuroimaging and Neuropathological Studies in Older Adults With COVID-19: A Cognitive-Neuroscience Systematic Review to Inform the Long-Term Impact of the Virus on Neurocognitive Trajectories. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, n. 6, 2021.

MASIC, I.; MIOKOVIC, M.; MUHAMEDAGIC, B. Evidence Based Medicine - New Approaches and Challenges. **Acta Informatica Medica**, v. 16, n. 4, p. 219, 2008.

MBONDE, A. A.; O’CARROLL, C. B.; GRILL, M. F.; et al. Stroke Features, Risk Factors, and Pathophysiology in SARS-CoV-2-Infected Patients. **Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes**, v. 6, n. 2, p. 156–165, 2022.

MCALPINE, L. S.; FESHARAKI-ZADEH, A.; SPUDICH, S. Coronavirus disease 2019 and neurodegenerative disease: what will the future bring? **Current Opinion in Psychiatry**, v. 34, n. 2, p. 177–185, 2021.

MCPMAHON, P. J.; PANCZYKOWSKI, D. M.; YUE, J. K.; et al. Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging. **Journal of Neurotrauma**, v. 32, n. 8, p. 527–533, 2015.



MERTZ, T.; JOCA, S.; WEGENER, G.; BAY-RICHTER, C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. **Brain Behavior and Immunity**, v. 97, n. 1, 2021.

MICHELEN, M.; MANOHARAN, L.; ELKHEIR, N.; et al. Characterising long COVID: A living systematic review. **BMJ Global Health**, v. 6, n. 9, p. 1–12, 2021.

MICHETTI, F.; CORVINO, V.; GELOSO, M. C.; et al. The S100B protein in biological fluids: More than a lifelong biomarker of brain distress. **Journal of Neurochemistry**, v. 120, n. 5, p. 644–659, 2012.

MICHETTI, F.; D'AMBROSI, N.; TOESCA, A.; et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. **Journal of Neurochemistry**, v. 148, n. 2, p. 168–187, 2019.

MISTRY, P.; BARMANIA, F.; MELLET, J.; ET AL. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. 1, p. 1–21, 2022.

MODESTI, P. A.; REBOLDI, G.; CAPPUCIO, F. P.; et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 1, p. 1–21, 2016.

MOHAN, M.; PERRY, B. I.; SARAVANAN, P.; SINGH, S. P. COVID-19 in People With Schizophrenia: Potential Mechanisms Linking Schizophrenia to Poor Prognosis. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, n. 5, 2021.

MOLINUEVO, J. L.; BLENNOW, K.; DUBOIS, B.; et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. **Alzheimer's and Dementia**, v. 10, n. 6, p. 808–817, 2014.

MONROE, D. C.; THOMAS, E. A.; CECCHI, N. J.; et al. Salivary S100 calcium-binding protein beta (S100B) and neurofilament light (NfL) after acute exposure to repeated head impacts in collegiate water polo players. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1–12, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-022-07241-0>>. Acesso em 02 ago. 2022.

MURAD, M. H.; ASI, N.; ALSAWAS, M.; ALAHDAB, F. New evidence pyramid. **Evidence-Based medicine**, v. 21, n. 4, p. 125–127, 2016.

NALBANDIAN, A.; SEHGAL, K.; GUPTA, A.; et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 27, n. 4, p. 601–615, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>>. Acesso em 13 dez. 2021.

NANNONI, S.; GROOT, R. DE; BELL, S.; MARKUS, H. S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Stroke**, v. 16, n. 2, p. 137–149, 2021.

NEUMANN, B.; SCHMIDBAUER, M. L.; DIMITRIADIS, K.; et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 418, n. 7, 2020.

NOVAES, H. M. D.; SOÁREZ, P. C. D. Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. **Cad. Saúde Pública**. v. 32, 2016.

OLIVEIRA, M. A.; COCA VELARDE, G.; MOREIRA DE SÁ, R. A. Entendendo a pesquisa clínica V: relatos e séries de casos. **Femina**, v. 43, n. 5, p. 235–238, 2015. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n5/a5320.pdf>>. Acesso em 17 jul. 2021.

PAL, M.; BERHANU, G.; DESALEGN, C.; KANDI, V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. **Cureus**, v. 2, n. 3, p. 1–9, 2020.

PARIHAR, R.; FERASTRAOARU, V.; GALANOPOULOU, A. S.; GEYER, H. L.; KAUFMAN, D. M. Outcome of Hospitalized Parkinson's Disease Patients with and without COVID-19. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 8, n. 6, p. 859–867, 2021.

PRAKASH, A.; SINGH, H.; SARMA, P.; BHATTACHARYYA, A. nCoV - 2019 infection induced neurological outcome and manifestation, linking its historical ancestor SARS - CoV and MERS - CoV: a systematic review and meta - analysis. **Scientific Reports**, p. 1–15, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-92188-x>>. Acesso em 19 jun. 2022.

PINZON, T. R.; WIJAYA, V. O.; AL JODY, A.; ET AL. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy**, v. 15, n. 1, p. 856–869, 2020.

RAI, P.; KUMAR, B. K.; DEEKSHIT, V. K.; ET AL. Detection technologies and recent developments in the diagnosis. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 9, p. 441–455, 2021.

RATTAY, T. W.; MARTIN, P.; VITTORE, D.; et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with psychotic symptoms—a retrospective analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-86170-w>>. Acesso em 19 jan. 2022.

RECH, T. H.; VIEIRA, S. R. R.; BRAUNER, J. S. Value of specific neuron enolase as a prognostic indicator after cardiorespiratory arrest. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 4, p. 396–401, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2006000400013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2006000400013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em 06 jun. 2022.

R'EDA, C.; et al. Machine learning applications in drug development. **Comput. Struct. Biotechnol. J.** v. 18, p. 241-252, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.12.006>>. Acesso em 12 set. 2021.

RITCHIE, C.; SMIALAGIC, N.; NOEL-STORR, A. H.; ET AL. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2017. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010803/full>>. Acesso em 12 dez. 2021.

ROBINSON, P. C.; LIEW, D. F. L.; TANNER, H. L.; et al. COVID-19 therapeutics: Challenges and directions for the future. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 119, n. 15, p. 1–10, 2022.

ROGERS, J. P.; CHESNEY, E.; OLIVER, D.; et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. **The Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 7, p. 611–627, 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)>. Acesso em 08 jul. 2021.

SIMMONDS, M.; ELLIOT, J. H.; SYNNOT, A.; TURNER, T. Living Systematic Reviews. **Methods Mol Biol**. 2345:121-134, 2022.

SCHERLINGER, M.; FELTEN, R.; GALLAIS, F.; et al. Refining “Long-COVID” by a Prospective Multimodal Evaluation of Patients with Long-Term Symptoms Attributed to SARS-CoV-2 Infection. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 10, n. 3, p. 1747–1763, 2021.

SCHOLZ, T., MANDELKOW, E. Transport and diffusion of Tau protein in neurons. **Cell. Mol. Life Sci**. 71, 3139–3150 (2014). Disponível em <<https://doi.org/10.1007/s00018-014-1610-7>>. Acesso em 23 jan. 2022.

SCUDELLARI, M. How the coronavirus infects cells — and why Delta is so dangerous. **Nature**, n. 7, p. 1–25, 2021.

SHAH, P.; et al. Artificial intelligence and machine learning in clinical development: a translational perspective, **Npj Digit. Med**. v. 2, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41746-019-0148-3>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

SOLOMON, T. Neurological infection with SARS-CoV-2 - the story so far. **Nature Reviews Neurology**, v. 17, n. 2, 2021.

SPUDICH, S.; NATH, A. Nervous system consequences of COVID-19. **Science**, v. 375, n. 6578, p. 267–270, 2022.

SUÁREZ-CALVET, M.; MORENAS-RODRÍGUEZ, E.; KLEINBERGER, G.; et al. Early increase of CSF sTREM2 in Alzheimer's disease is associated with tau related-neurodegeneration but not with amyloid- $\beta$  pathology. **Molecular Neurodegeneration**, v. 14, n. 1, p. 1–14, 2019.

TANNI, S. E.; SILVINATO, A.; FLORIANO, I.; PNEUMOLOGIA, D. DE. Uso de remdesivir em pacientes com COVID-19: revisão sistemática e meta-análise. **J Bras Pneumol.**, v. 48, n. 1, p. 1–13, 2022.

THELIN, E. P.; JEPPSSON, E.; FROSTELL, A.; et al. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 1–15, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1450-y>>. Acesso em 13 jul. 2022.

THELIN, E. P.; ZEILER, F. A.; ERCOLE, A.; et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: A systematic review. **Frontiers in Neurology**, v. 8, n. 7, p. 1–23, 2017.

THEOHARIDES, T. C. Could SARS-CoV-2 Spike Protein Be Responsible for Long-COVID Syndrome? **Molecular Neurobiology**, v. 59, n. 3, p. 1850–1861, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12035-021-02696-0>>. Acesso em 28 jul. 2022.

TOUBASI, A. A.; ABUANZEH, R. B.; ABU, H. B.; ALDEBEI, R. H. A meta-analysis: The mortality and severity of COVID-19 among patients with mental disorders. **Psychiatry Research**, v. 299, n. 1, p. 1–14, 2021.

TROYER, E. A.; KOHN, J. N.; HONG, S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. **Brain, Behavior, and Immunity - Health**, v. 87, n. 1, p. 34–39, 2020.

TUCCARI, G.; TROMBETTA, C.; GIARDINELLI, M. M.; ARENA, F., BARRESI, G. Distribution of glial fibrillary acidic protein in normal and gliotic human retina. **Basic Appl Histochem.** v. 30, p. 425-32, 1986.

WALLENSTEN, J.; MOBAREZ, F.; ÅSBERG, M.; et al. Plasma levels of S100B and neurofilament light chain protein in stress-related mental disorders. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1–9, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-022-12287-1>>. Acesso em 28 jul. 2022.

WALLBRIDGE, N.; SOLOMON, T.; BRAUDE, P.; STRAWBRIDGE, R.; CARTER, B. Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 299, n. 1, p. 118–125, 2022.

WATTMO, C.; BLENNOW, K.; HANSSON, O. Cerebro-spinal fluid biomarker levels: Phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for rate of progression in Alzheimer's disease. **BMC Neurology**, v. 20, n. 1, p. 1–12, 2020.

WHO. World Health Organization Dashboard, 2022. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em 11 ago. 2022.

WILSON, D. H.; RISSIN, D. M.; KAN, C. W.; et al. The Simoa HD-1 Analyzer: A Novel Fully Automated Digital Immunoassay Analyzer with Single-Molecule

Sensitivity and Multiplexing. **Journal of Laboratory Automation**, v. 21, n. 4, p. 533–547, 2016.

WHITTAKER, A.; ANSON, M.; HARKY, A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 142, n. 1, p. 14–22, 2020.

XU, J.; LAZARTIGUES, E. Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the Neuro-Invasive Potential of COVID-19 Virus. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 42, n. 1, p. 305–309, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10571-020-00915-1>>. Acesso em 03 ago. 2022.

YAN, E. B.; SATGUNASEELAN, L.; PAUL, E.; et al. Post-traumatic hypoxia is associated with prolonged cerebral cytokine production, higher serum biomarker levels, and poor outcome in patients with severe traumatic brain injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 31, n. 7, p. 618–629, 2014.

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

ZAMANI, R.; POUREMAMALI, R.; REZAEI, N. Central neuroinflammation in COVID-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. **Rev. Neurosci.**, v. 33, n. 4, p. 397–412, 2022.

ZANELLA, I.; ZACCHI, E.; PIVA, S.; et al. C9orf72 intermediate repeats confer genetic risk for severe COVID-19 pneumonia independently of age. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 1–21, 2021.

ZHANG, L.; GUO, H. Biomarkers of COVID-19 and technologies to combat SARS-CoV-2. **Advances in Biomarker Sciences and Technology**, v. 2, p. 1–23, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.abst.2020.08.001>>. Acesso em 03 jul. 2021.

ZHANG, M.; CHEN, M. Y.; WANG, S. L.; et al. Association of Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 (Uch-L1) serum levels with cognition and brain energy metabolism. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 26, n. 10, p. 3656–3663, 2022.

ZHONG, L.; CHEN, X. F.; WANG, T.; et al. Soluble TREM2 induces inflammatory responses and enhances microglial survival. **Journal of Experimental Medicine**, v. 214, n. 3, p. 597–607, 2017.

## APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS USADAS NAS BASES DE DADOS

### ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A BASE PUBMED

**#1** “Mental Disorders”[MH] OR “Brain Diseases”[MH] OR ((mental[TIAB] OR psychiatric\*[TIAB] OR behavior[TIAB] OR cognitive[TIAB] OR neuro\*[TIAB] OR brain\*[TIAB] OR nervous[TIAB]) AND (disorder\*[TIAB] OR damage [TIAB] OR injur\*[TIAB] OR disease\*[TIAB] OR illness[TIAB] OR impairment[TIAB] OR death[TIAB] OR degeneration[TIAB] OR degenerative[TIAB] OR integrity[TIAB] OR involvement[TIAB])) OR stroke[TIAB] OR myelitis[TIAB] OR encephalitis[TIAB] OR encephalopathy[TIAB] OR encephalomyelitis[TIAB] OR meningitis[TIAB] OR Alzheimer[TIAB] OR Parkinson\*[TIAB] OR schizophrenia[TIAB] OR Huntington[TIAB] OR sclerosis[TIAB] OR Guillain-Barre[TIAB] OR dementia[TIAB] OR delirium[TIAB] OR seizure[TIAB]

**#2** inflammation[TIAB] OR neuroinflammation[TIAB] OR inflammatory[TIAB] OR neuroinflammatory OR cytokine\*[TIAB] OR biomarker\*[TIAB] OR neurotropism[TIAB] OR microglia[TIAB] OR astrocyte[TIAB] OR axonal[TIAB] OR interleukin\*[TIAB] OR IL[TIAB] OR neurofilament[TIAB] OR NFL[TIAB] OR “glial fibrillary acidic”[TIAB] OR GFAP[TIAB] OR “tumor necrosis factor”[TIAB] OR TNF[TIAB] OR interferon[TIAB] OR INF[TIAB] OR oligoclonal[TIAB] OR tau[TIAB] OR CXCL13[TIAB] OR chemokine\*[TIAB] OR “d-dimer”[TIAB] OR “YKL-40”[TIAB] OR galectin[TIAB] OR cytoskeleton[TIAB] OR CKAP4[TIAB] OR “nuclear factor”[TIAB] OR NFK[TIAB] OR NLRP3[TIAB] OR “nitric oxide”[TIAB] OR “monocyte chemoattractant”[TIAB] OR eotaxin[TIAB] OR CCL11[TIAB] OR CCL24[TIAB] OR CCL26[TIAB] OR “macrophage inflammatory”[TIAB] OR MIP[TIAB] OR CCL4[TIAB] OR MCP[TIAB] OR CCL2[TIAB] OR “stromal cell”[TIAB] OR SDF[TIAB] OR “peroxisome proliferator”[TIAB] OR PGC[TIAB] OR “neurotrophic factor”[TIAB] OR BDNF[TIAB] OR “vascular endothelial growth”[TIAB] OR VEGF[TIAB] OR “amyloid beta”[TIAB] OR synuclein[TIAB] OR “glutathione peroxidase”[TIAB] OR GPx[TIAB] OR apolipoprotein[TIAB] OR CRP[TIAB] OR “C-reactive protein”[TIAB]



**#3** coronavirus[MH] OR coronavirus[TIAB] OR COVID[TIAB] OR SARS-CoV-2[TIAB] OR “severe acute respiratory syndrome”[TIAB] OR 2019-nCoV[TIAB]

**#4** “epidemiologic methods”[MH:noexp] OR “cohort studies”[MH] OR cohort[TIAB] OR “real world”[TIAB] OR observational[TIAB] OR registry[TIAB] OR longitudinal[TIAB] OR prospective\*[TIAB] OR retrospective\*[TIAB] OR case-control[TIAB] OR follow-up[TIAB] OR cross-sectional[TIAB] OR “case series”[TIAB] OR inpatients[TIAB] OR “case report”[TIAB]

**#1 AND #2 AND #3 AND #4**

## **ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA A BASE SCOPUS**

TITLE-ABS-KEY(“mental disorder” OR “mental disease” OR “mental illness” OR “psychiatric disorder” OR “psychiatric disease” OR “behavior disorder” OR “cognitive impairment” OR neurodegeneration OR neurodegenerative OR “neurological disease” OR “neurological disorder” OR “brain injury” OR “brain disease” OR “brain damage” OR “brain impairment” OR “brain death” OR “brain degeneration” OR “brain integrity” OR “central nervous system” OR stroke OR myelitis OR encephalitis OR encephalopathy OR encephalomyelitis OR meningitis OR Alzheimer OR Parkinson OR schizophrenia OR Huntington OR sclerosis OR Guillain-Barre OR dementia) AND TITLE-ABS-KEY(inflammation OR neuroinflammation OR inflammatory OR neuroinflammatory OR cytokine OR biomarker\* OR neuropathology OR neurotropism OR microglia OR axonal OR astrocyte OR interleukin\* OR neurofilament OR “glial fibrillary acidic” OR GFAP OR “tumor necrosis factor” OR TNF OR interferon OR oligoclonal OR tau OR CXCL13 OR chemokine\* OR “d-dimer” OR “YKL-40” OR galectin OR cytoskeleton OR CKAP4 OR “nuclear factor” OR NLRP3 OR “nitric oxide” OR “monocyte chemoattractant” OR eotaxin OR CCL11 OR CCL24 OR CCL26 OR “macrophage inflammatory” OR MIP OR CCL4 OR MCP OR CCL2 OR “stromal cell” OR “peroxisome proliferator” OR “neurotrophic factor” OR BDNF OR “vascular endothelial growth” OR VEGF OR “amyloid beta” OR synuclein OR “glutathione peroxidase” OR apolipoprotein OR “C-reactive protein”) AND TITLE-ABS-KEY(coronavirus OR COVID OR SARS-CoV-2

OR "severe acute respiratory syndrome" OR 2019-nCoV) AND TITLE-ABS (cohort OR "real world" OR observational OR registry OR longitudinal OR prospective OR retrospective OR case-control OR cross-sectional OR "case series" OR "case report")



## APÊNDICE 2 – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (n = 19)

AAMODT, A. H.; HØGESTØL, E. A.; POPPERUD, T. H.; et al. Blood neurofilament light concentration at admittance: a potential prognostic marker in COVID - 19. **Journal of Neurology**, n. 0123456789, 2021.

AMERES, M.; BRANDSTETTER, S.; TONCHEVA, A. A.; et al. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. **Journal of Neurology**, v. 267, n. 12, p. 3476–3478, 2020.

BOZZETTI, S.; FERRARI, S.; ZANZONI, S.; et al. Neurological symptoms and axonal damage in COVID-19 survivors: are there sequelae? **Immunologic Research**, v. 69, n. 6, p. 553–557, 2021.

COOPER, J.; STUKAS, S.; HOILAND, R. L.; et al. Quantification of Neurological Blood-Based Biomarkers in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. **Critical Care Explorations**, v. 2, p. 1–8, 2020.

EDÉN, A.; KANBERG, N.; GOSTNER, J.; AL., E. CSF Biomarkers in Patients With COVID-19 and Neurologic Symptoms. **Neurology**, v. 96, p. 294–300, 2021.

ERMIS, U.; RUST, M. I.; BUNGENBERG, J.; et al. Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. **Neurological Research and Practice**, v. 3, n. 17, p. 1–12, 2021.

FLEISCHER, M.; KÖHRMANN, M.; DOLFF, S.; et al. Observational cohort study of neurological involvement among patients with SARS- CoV-2 infection. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders Original**, v. 14, p. 1–14, 2021.

FRITHIOF, R.; ROSTAMI, E.; KUMLIEN, E.; et al. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. **Clinical Neurophysiology**, 2021.

GARCIA, M. A.; BARRERAS, P. V; LEWIS, A.; et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19 neurological complications: Neuroaxonal damage, anti-SARS-Cov2 antibodies but no evidence of cytokine storm. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 427, n. 1, 2021.

HAY, M.; RYAN, L.; HUENTELMAN, M.; et al. Serum Neurofilament Light is elevated in COVID-19 Positive Adults in the ICU and is associated with Co-Morbid Cardiovascular Disease, Neurological Complications, and Acuity of Illness. **Cardiol Cardiovasc**, v. 5, n. 5, p. 551–565, 2021.

HIRZEL, C.; GRANDGIRARD, D.; SURIAL, B.; WIDER, M.; LEPPERT, D. Neuro-axonal injury in COVID-19: the role of systemic inflammation and SARS-CoV-2 specific immune response. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 15, p. 1–15, 2022.

KANBERG, N.; SIMRÉN, J.; EDÉN, A.; et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. **EBioMedicine**, v. 70, p. 103512, 2021.

MATIAS-GUIU, J. A.; DELGADO-ALONSO, C.; YUS, M.; et al. “Brain Fog” by COVID-19 or Alzheimer’s Disease? A Case Report. **Frontiers in Psychology**, v. 12, n. 11, 2021.

MORASSI, M.; PALMERINI, F.; NICI, S.; et al. SARS-CoV-2-related encephalitis with prominent parkinsonism: clinical and FDG - PET correlates in two patients. **Journal of Neurology**, 2021.

PERRIN, P.; COLLONGUES, N.; BALOGLU, S.; ET AL. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. **European Journal of Neurology**, v. 28, p. 248–258, 2020.

PILOTTO, A.; MASCIOCCHI, S.; VOLONGHI, I.; et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Encephalitis Is a Cytokine Release Syndrome: Evidences from Cerebrospinal Fluid Analyses. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 9, p. E3019–E3026, 2021.

PRUDENCIO, M.; ERBEN, Y.; MARQUEZ, C. P.; et al. Serum neurofilament light protein correlates with unfavorable clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. **Science translational medicine**, v. 13, p. 1–10, 2021.

SUN, B.; TANG, N.; PELUSO, M. J.; et al. Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. **Cells**, v. 10, n. 386, p. 1–17, 2021.

VIRHAMMAR, J.; NÄÄS, A.; FÄLLMAR, D.; et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in COVID-19 and associated with neurological symptoms and disease severity. **European Journal of Neurology**, v. 00, p. 1–8, 2021.

### APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS, COM JUSTIFICATIVAS

AUTORES	ANO	JUSTIFICATIVA
Beach T G.; Russell A.; Sue L I.; Intorcica A J.; Glass M J.; Walker J E.; et al.	2021	Não COVID-19
Panoskaltzis N.; McCarthy N E.; Stagg A J.; Mummery C J.; Husni M.; Arebi N.; et al.	2021	Não COVID-19
Rattay T W.; Martin P.; Vittore D.; Hengel H.; Cebi I.; Tünnerhoff J.; et al.	2021	Não COVID-19
Techasaensiri C.; Wongsa A.; Puthanakit T.; Chokeyphaibulkit K.; Chotpitayasunondh T.; Charoonruangrit U.; et al.	2021	Não COVID-19
Baltaziak, K.; Szpringer, A.; Czarnek-Chudzik, A.; Onyszkiewicz, M.; Toro, M .et al.	2021	Não COVID-19
Carpenter, K.; Iqbal, A.; Singh, R.; Deepika, K.; et al.	2022	Não COVID-19
P. Kranthi; S. K. T; J. A; P. D	2021	Não COVID-19
Abootalebi S.; Aertker B M.; Andalibi M S.; Asdaghi N.; Aykac O.; Azarpazhooh M R.; et al.	2020	Sem manifestações neurológicas relatadas
Altschul D J.; Unda S R.; de La Garza Ramos R.; Zampolin R.; Benton J.; Holland R.; et al.	2020	Sem manifestações neurológicas relatadas
Bayrak V.; Şentürk Durukan N.; Demirer Aydemir F.; Ergan B.; Gezer N S.; Eren Kutsoylu O.; et al.	2021	Sem manifestações neurológicas relatadas
Bhargava A.; Sharma M.; Riederer K.; Fukushima E A.; Szpunar S M.; Saravolatz L	2020	Sem manifestações neurológicas relatadas
Chen G.; Wu D.; Guo W.; Cao Y.; Huang D.; Wang H.; et al.	2020	Sem manifestações neurológicas relatadas
Cui N.; Yan R.; Qin C.; Zhao J	2020	Sem manifestações neurológicas relatadas
Kotan D.; Taydaş O.; Ateş Ö F.; Öztürk M H	2020	Sem manifestações neurológicas relatadas
Kurtz P.; Righy C.; Gadelha M.; Bozza F A.; Bozza P T.; Gonçalves B.; et al.	2021	Sem manifestações neurológicas relatadas
Lee J Y.; Kim H A.; Huh K.; Hyun M.; Rhee J Y.; Jang S.; et al.	2020	Sem manifestações neurológicas relatadas
Maurer K.; Saucier A.; Kim H T.; Acharya U.; Mo C C.; Porter J.; et al.	2021	Sem manifestações neurológicas relatadas
Morris S B.; Schwartz N G.; Patel P.; Abbo L.; Beauchamps L.; Balan S.; et al.	2020	Sem manifestações neurológicas relatadas
Shen L.; Qiu L.; Liu D.; Wang L.; Huang H.; Ge H.; et al.	2021	Sem manifestações neurológicas relatadas
Shmueli H.; Shah M.; Ebinger J E.; Nguyen L C.; Chernomordik F.; Flint N.; et al.	2021	Sem manifestações neurológicas relatadas
Silver V.; Chapple A G.; Feibus A H.; Beckford J.; Halapin N A.; Barua D.; et al.	2020	Sem manifestações neurológicas relatadas
Tantisattamo E.; Reddy U G.; Duong D K.; Ferrey A J.; Ichii H.; Dafoe D C.; et al.	2020	Sem manifestações neurológicas relatadas
Versace V.; Sebastianelli L.; Ferrazzoli D.; Saltuari L.; Kofler M.; Löscher W.; et al.	2021	Sem manifestações neurológicas relatadas
Xie J.; Wu W.; Li S.; Hu Y.; Hu M.; Li J.; et al.	2020	Sem manifestações neurológicas relatadas
Zou L.; Dai L.; Zhang Y.; Fu W.; Gao Y.;	2020	Sem manifestações neurológicas

Zhang Z.; et al.		relatadas
Aasfara J.; Jidane S.; Laarje A.; Yamani K E.; Belyamani L.; Tijani Y	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Abdalkader M.; Shaikh S P.; Siegler J E.; Cervantes-Arslanian A M.; Tiu C.; Radu R A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Abolmaali M.; Heidari M.; Zeinali M.; Moghaddam P.; Ramezani Ghamsari M.; Jamshidi Makiani M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Abrams R M C.; Safavi F.; Tuhrim S.; Navis A.; Steinberger J.; Shin S C	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Adamczyk-Sowa M.; Mado H.; Kubicka-Bączek K.; Jaroszewicz J.; Sobala-Szczygieł B.; Bartman W.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Agarwal S.; Conway J.; Nguyen V.; Dogra S.; Krieger P.; Zagzag D.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Agarwal S.; Jain R.; Dogra S.; Krieger P.; Lewis A.; Nguyen V.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Agosti E.; Giorgianni A.; D'Amore F.; Vinacci G.; Balbi S.; Locatelli D	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ahmadi Karvigh S.; Vahabizad F.; Banihashemi G.; Sahraian M A.; Gheini M R.; Eslami M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Aksan F.; Nelson E A.; Swedish K A	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Alexopoulos H.; Magira E.; Bitzogli K.; Kafasi N.; Vlachoyiannopoulos P.; Tzioufas A.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Alharthy A.; Faqih F.; Balhamar A.; Memish Z A.; Karakitsos D	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
AlKetbi R.; AlNuaimi D.; AlMulla M.; AlTalal N.; Samir M.; Kumar N.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Al-Kuraishy H M.; Al-Gareeb A I.; Alblihed M.; Cruz-Martins N.; Batiha G E	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Allard N.; Maruani A.; Cret C.; Ameri A	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Al-olama M.; Rashid A.; Garozzo D	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Alshamrani F.; Alnajashi H.; AlJumah M.; Almuaigel M.; Almalik Y.; Makkawi S.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Anand P.; Zhou L.; Bhadelia N.; Hamer D H.; Greer D M.; Cervantes-Arslanian A M	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ansari B.; Hemasian H	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Aragón-Benedí C.; Oliver-Forniés P.; Galluccio F.; Yamak Altinpulluk E.; Ergonenc T.; El Sayed Allam A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ashrafi F.; Ommi D.; Zali A.; Khani S.; Soheili A.; Arab-Ahmadi M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Atakla H G.; Condé K.; Neishay A.; Barry L F.; Bah A K.; Konaté M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Atakla H G.; Noudohounsi M.; Sacca H.; Tassiou N R A.; Noudohounsi W C.; Houinato D S	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Attauabi M.; Seidelin J B.; Felding O K.; Wewer M D.; Vinther Arp L K.; Sarikaya M Z.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Avenali M.; Martinelli D.; Todisco M.; Canavero I.; Valentino F.; Micieli G.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Avula A.; Nalleballe K.; Narula N.;	2020	Sem biomarcador(es)

Sapozhnikov S.; Dandu V.; Toom S.; et al.		neurológico(s)
Ballvé A.; Llauredó A.; Palasí A.; Quintana M.; Martínez-Sáez E.; Láinez E.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ballvé-Martín A.; Boned S.; Rubiera M	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Barin B.; Yoldascan B E.; Savaskan F.; Ozbalikci G.; Karaderi T.; Çakal H	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Beach S R.; Praschan N C.; Hogan C.; Dotson S.; Merideth F.; Kontos N.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Beiting K J.; Huisingh-Scheetz M.; Walker J.; Graupner J.; Martinchek M.; Thompson K.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Benger M.; Williams O.; Siddiqui J.; Sztrihla L	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Bernard-Valnet R.; Perriot S.; Canales M.; Pizzarotti B.; Caranzano L.; Castro-Jiménez M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Bessa P B.; Brito A K B.; Pereira F R.; E Silva S Q.; Almeida T V R.; Almeida A P	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Bhagat R.; Kwiecinska B.; Smith N.; Peters M.; Shafer C.; Palade A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Bigliardi G.; Ciolli L.; Giovannini G.; Vandelli L.; Dell'Acqua M L.; Borzi G M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Blitshteyn S.; Whitelaw S	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Branco de Oliveira M V.; Irikura S.; Lourenço F H B.; Shinsato M.; Irikura T.; Irikura R B.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Budweiser S.; Baş Ş, Jörres R A.; Engelhardt S.; von Delius S.; Lenherr K.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Capelli M.; Gatti P	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Capone F.; Motolese F.; Luce T.; Rossi M.; Magliozzi A.; Di Lazzaro V	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Cardoso E R.; Bains S S.; Robison B.; Farkas J	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Carneiro T.; Dashkoff J.; Leung L Y.; Nobleza C O S.; Marulanda-Londono E.; Hathidara M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Caronni A.; Liaci E.; Bianchi A.; Viganò A.; Marengo F.; Comanducci A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Cazzolla A P.; Lovero R.; Lo Muzio L.; Testa N F.; Schirinzi A.; Palmieri G.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Cerasti D.; Ormitti F.; Pardatscher S.; Malchiodi L.; Picetti E.; Menozzi R.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Cezar-Junior A B.; Faquini I V.; Silva J L J.; de Carvalho Junior E V.; Lemos L.; Freire Filho J B M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Chaudhry F.; Bulka H.; Rathnam A S.; Said O M.; Lin J.; Lorigan H.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Chen J.; Wu Y.; Chen Z.; Yi B.; Zhang L.; Yin C.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Chen S.; Pan C.; Zhang P.; Tang Y.; Tang Z	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Chibane S.; Gibeau G.; Poulin F.; Tessier P.; Goulet M.; Carrier M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Cleret de Langavant L.; Petit A.; Nguyen Q T R.; Gendre T.; Abdelhedi J.; Djellaoui A.; et	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)

al.		
Czepiel K S.; Lucas A T.; Whalen M J.; Mojica J E	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Dakay K.; Cooper J.; Bloomfield J.; Overby P.; Mayer S A.; Nuoman R.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
D'Ardes D.; Carrarini C.; Russo M.; Dono F.; Speranza R.; Digiovanni A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Davidescu E I.; Odajiu I.; Tulbă D.; Sandu C D.; Bunea T.; Sandu G.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
De Angelis M.; Petracca M.; Lanzillo R.; Brescia Morra V.; Moccia M	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
De Lorenzo R.; Conte C.; Lanzani C.; Benedetti F.; Roveri L.; Mazza M G.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
de Ruijter N S.; Kramer G.; Gons R A R.; Hengstman G J D	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
de Sousa G C.; de Sousa T C.; Sakiyama M A K.; da Silva J.; De Sousa E J S	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Delorme C.; Paccoud O.; Kas A.; Hesters A.; Bombois S.; Shambrook P.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Demir G.; Balaban O.; Tekeci M H.; Issi Z.; Erdem A F	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Devogelaere J.; D'Hooghe M B.; Vanderhauwaert F.; D'Haeseleer M	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Dharsandiya M.; Shah K.; Patel K.; Patel T.; Patel A.; Patel A	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Dhillon P S.; Dineen R A.; Morris H.; Tanasescu R.; Nikfekar E.; Evans J.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Dixon L.; McNamara C.; Gaur P.; Mallon D.; Coughlan C.; Tona F.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Doblan A.; Kaplama M E.; Ak S.; Basmacı N.; Tarini E Z.; Göktaş Ş E.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Dono F.; Carrarini C.; Russo M.; De Angelis M V.; Anzellotti F.; Onofri M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Edén A.; Kanberg N.; Gostner J.; Fuchs D.; Hagberg L.; Andersson L M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
El Aidaoui K.; Ait Benhamou R.; Hazim A.; Haouar A.; El Kettani C	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Elfil M.; Selby L.; Van Schooneveld T C.; Fadul N	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Elkhaled W.; Ben Abid F.; Akhtar N.; Abukamar M R.; Ibrahim W H	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Elkhider H.; Ibrahim F.; Sharma R.; Sheng S.; Jasti M.; Lotia M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Emamikhah M.; Babadi M.; Mehrabani M.; Jalili M.; Pouranian M.; Daraie P.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Erandi B A.; Maria Elena U M.; Manuella R X L.; Eduardo G S.; Rigoberto A V	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Escobar M.; Kataria S.; Khan E.; Subedi R.; Tandon M.; Peshwe K.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Eskandarani R.; Sahli S.; Sawan S.; Alsaeed A	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Etemadifar M.; Sedaghat N.; Aghababae A.; Kargaran P K.; Maracy M R.; Ganjalikhani-Hakemi M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Evangelou N.; Garjani A.; dasNair R.; Hunter R.; Tuite-Dalton K A.; Craig E M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Farooque U.; Shabih S.; Karimi S.; Lohano A K.; Kataria S	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Fatehi P.; Hesam-Shariati N.; Abouzaripour	2020	Sem biomarcador(es)



M.; Fathi F.; Hesam Shariati M B		neurológico(s)
Ferrarese C.; Silani V.; Priori A.; Galimberti S.; Agostoni E.; Monaco S.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Florea A A.; Sirbu C A.; Ghinescu M C.; Plesa C F.; Sirbu A M.; Mitrica M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Forget M F.; Del Degan S.; Leblanc J.; Tannous R.; Desjardins M.; Durand M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Franceschi A M.; Arora R.; Wilson R.; Giliberto L.; Libman R B.; Castillo M	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Freire-Álvarez E.; Guillén L.; Lambert K.; Baidez A.; García-Quesada M.; Andreo M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Fu B.; Chen Y.; Li P	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Fukushima E F A.; Nasser A.; Bhargava A.; Moudgil S	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Gagarkin D A.; Dombrowski K E.; Thakar K B.; DePetrillo J C	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Gamboa E.; Montelongo D.; Berjaoui H.; Varon D S.; Gathe J C.; Jr., Varon J	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Garcez F B.; Aliberti M J R.; Poco P C E.; Hiratsuka M.; Takahashi S F.; Coelho V A.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Garcia Rodriguez A.; Marcos Contreras S.; Fernandez Manovel S M.; Marcos Vidal J M.; Diez Buron F.; Fernandez Fernandez C.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
García-Azorín D.; Trigo J.; Martínez-Pías E.; Hernández-Pérez I.; Valle-Peñacoboa G.; Talavera B.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
García-Azorín D.; Trigo J.; Talavera B.; Martínez-Pías E.; Sierra Á, Porta-Etessam J.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
García-Moncó J C.; Cabrera Muras A.; Erburu Iriarte M.; Rodrigo Armenteros P.; Collía Fernández A.; Arranz-Martínez J.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Gautam N.; Madathil S.; Tahani N.; Bolton S.; Parekh D.; Stockley J.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Gayam V.; Konala V M.; Naramala S.; Garlapati P R.; Merghani M A.; Regmi N.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Gee S.; Taylor D	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ghaffari M.; Ansari H.; Beladimoghadam N.; Aghamiri S H.; Haghghi M.; Nabavi M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Gómez-Porro P.; Cabal-Paz B.; Valenzuela-Chamorro S.; Desanvicente Z.; Sabin-Muñoz J.; Ochoa-López C.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Gómez-Porro P.; Cabal-Paz B.; Valenzuela-Chamorro S.; Desanvicente-Celis Z.; Sabin-Muñoz J.; Ochoa-López C.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Gonzalez-Martinez A.; Fanjul V.; Ramos C.; Serrano Ballesteros J.; Bustamante M.; Villa Martí A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Graham E L.; Clark J R.; Orban Z S.; Lim P H.; Szymanski A L.; Taylor C.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Grassini A.; Marcinnò A.; Roveta F.; Gallo E.; Cermelli A.; Boschi S.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)

Grewal P.; Pinna P.; Hall J P.; Dafer R M.; Tavarez T.; Pellack D R.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Grieb A.; Seitz T.; Kitzberger R.; Schmidbauer M.; Hoepfer W.; Baumgartner S.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Guedj E.; Champion J Y.; Dudouet P.; Kaphan E.; Bregeon F.; Tissot-Dupont H.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Guendouz C.; Quenardelle V.; Riou-Comte N.; Welfringer P.; Wolff V.; Zuily S.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Gutierrez Amezcua J M.; Jain R.; Kleinman G.; Muh C R.; Guzzetta M.; Folkert R.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Hameed S.; Wasay M.; Soomro B A.; Mansour O.; Abd-Allah F.; Tu T.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Hansen D H.; Baandrup L.; Hageman I	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Helms J.; Kremer S.; Merdji H.; Schenck M.; Severac F.; Clere-Jehl R.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Hixon A M.; Thaker A A.; Pelak V S	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Hosp J A.; Dressing A.; Blazhenets G.; Bormann T.; Rau A.; Schwabenland M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Hu Y.; Chen Y.; Zheng Y.; You C.; Tan J.; Hu L.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Hwang J M.; Kim J H.; Park J S.; Chang M C.; Park D	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Iannetta M.; Cesta N.; Stingone C.; Malagnino V.; Teti E.; Vitale P.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Jaca P K M.; Chacon C A C.; Alvarez R M	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Javidarabshahi Z.; Khatami S.; Rezazade R.; Saeedian N.; Mozdourian M	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Jegade O.; Anand Raman A.; Tiongson B.; Garlapati P R.; Hershberger J.; Gayam V	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Jensen M P.; Le Quesne J.; Officer-Jones L.; Teodósio A.; Thaventhiran J.; Ficken C.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ji X Y.; Ma Y.; Shi N N.; Liang N.; Chen R B.; Liu S H.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
John S.; Kesav P.; Mifsud V A.; Piechowski-Jozwiak B.; Dibu J.; Bayrlee A.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Karadaş Ö.; Öztürk B.; Sonkaya A R	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Karadaş Ö.; Öztürk B.; Sonkaya A R.; Taşdelen B.; Özge A.; Bolay H	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Kasereka M C.; Hawkes M T	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Kataria S.; Tandon M.; Melnic V.; Sriwastava S	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Katz J M.; Libman R B.; Wang J J.; Filippi C G.; Sanelli P.; Zlochower A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Kaya Tutar N.; Omerhoca S.; Coban E.; Kale N	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Kaya Y.; Kara S.; Akinci C.; Kocaman A S	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Keller E.; Brandi G.; Winklhofer S.; Imbach L L.; Kirschenbaum D.; Frontzek K.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Kerro A	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)



Khaja M.; Gomez G P R.; Santana Y.; Hernandez N.; Haider A.; Lara J L P.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Khan M.; Ibrahim R H M.; Siddiqi S A.; Kerolos Y.; Al-Kaylani M M.; AlRukn S A.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Khatib M Y.; Mahgoub O B.; Elzain M.; Ahmed A A.; Mohamed A S.; Nashwan A J	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Khedr E M.; Karim A A.; Soliman R K	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Khedr E M.; Shoyb A.; Mohamed K O.; Karim A A.; Saber M	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Kirschenbaum D.; Imbach L L.; Rushing E J.; Frauenknecht K B M.; Gascho D.; Ineichen B V.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Klein D E.; Libman R.; Kirsch C.; Arora R	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Klironomos S.; Tzortzakakis A.; Kits A.; Öhberg C.; Kollia E.; Ahromazdae A.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Knopp P.; Miles A.; Webb T E.; McLoughlin B C.; Mannan I.; Raja N.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Kobaidze K.; Shin Y M.; Japaridze M.; Karakis I.; Wu X	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Koutroumanidis M.; Gratwicke J.; Sharma S.; Whelan A.; Tan S V.; Glover G	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Kovvuru S.; Nalleballe K.; Onteddu S R.; Sharma R.; Jasti M.; Kapoor N.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Kremer S.; Lersy F.; Anheim M.; Merdji H.; Schenck M.; Oesterlé H.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Kumar N.; Kumar S.; Kumar A.; Pati B K.; Kumar A.; Singh C.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Kwon D H.; Do Y.; Eun M Y.; Lee J.; Park H.; Sohn S I.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lallana S.; Chen A.; Requena M.; Rubiera M.; Sanchez A.; Siegler J E.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lani-Louzada R.; Ramos C.; Cordeiro R M.; Sadun A A	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lapergue B.; Lyoubi A.; Meseguer E.; Avram I.; Denier C.; Venditti L.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lascano A M.; Epiney J B.; Coen M.; Serratrice J.; Bernard-Valnet R.; Lalive P H.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lassale C.; Gaye B.; Hamer M.; Gale C R.; Batty G D	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Laura G.; Salvatore D.; Giorgio P.; Francesco T.; Giorgio G.; Corrado L.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lazraq M.; Benhamza S.; Saadaoui S.; Hayar S.; Louardi M.; Moujahid H.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lee G	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lee J M.; Lee S J	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lehrer S.; Rheinstein P H	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lehrer S.; Rheinstein P H	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lersy F.; Benotmane I.; Helms J.; Collange O.; Schenck M.; Brisset J C.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Levin S N.; Venkatesh S.; Nelson K E.; Li Y.; Aguerre I.; Zhu W.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)

Li J.; Long X.; Huang H.; Tang J.; Zhu C.; Hu S.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Li X.; Cai Q.; Jia Z.; Zhou Y.; Liu L.; Zhou Y.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Li Y.; Li M.; Wang M.; Zhou Y.; Chang J.; Xian Y.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Liguori C.; Pierantozzi M.; Spanetta M.; Sarmati L.; Cesta N.; Iannetta M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lin C.; Arevalo Y A.; Nanavati H D.; Lin D M	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Livingston G.; Rostamipour H.; Gallagher P.; Kalafatis C.; Shastri A.; Huzzey L.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Llansó L.; Urta X	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lopes C C B.; Brucki S M D.; Passos Neto C E B.; Corazza L A.; Baima J P S.; Fiorentino M D.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Louapre C.; Collongues N.; Stankoff B.; Giannesini C.; Papeix C.; Bensa C.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Lu S.; Wei N.; Jiang J.; Wu L.; Sheng J.; Zhou J.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ma J.; Hua T.; Zeng K.; Zhong B.; Wang G.; Liu X	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Maguire D.; Richards C.; Woods M.; Dolan R.; Wilson Veitch J.; Sim W M J.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Mahboob S.; Boppana S H.; Rose N B.; Beutler B D.; Tabaac B J	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Malek F.; Masoudian N.; Samaei A.; Gohari A.; Reshadat S.; Aryan H.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Malekmohammad M.; Hashemian S M R.; Mansourafshar B.; Jamaati H	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Manganotti P.; Bellavita G.; D'Acunto L.; Tommasini V.; Fabris M.; Sartori A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Manganotti P.; Bellavita G.; Tommasini V.; L D A.; Fabris M.; Cecotti L.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Manganotti P.; Pesavento V.; Buoite Stella A.; Bonzi L.; Campagnolo E.; Bellavita G.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Mantefardo B.; Gube A A.; Awlachev E.; Sisay G	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Marino S.; Ciurleo R.; Todaro A.; Alagna A.; Logiudice A L.; Corallo F.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Marra D E.; Busl K M.; Robinson C P.; Bruzzone M J.; Miller A H.; Chen Z.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Masur J.; Freeman C W.; Mohan S	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Matías-Guiu J.; Montero-Escribano P.; Pytel V.; Porta-Etessam J.; Matias-Guiu J A	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Mazza M G.; De Lorenzo R.; Conte C.; Poletti S.; Vai B.; Bollettini I.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Mazza M G.; Palladini M.; De Lorenzo R.; Magnaghi C.; Poletti S.; Furlan R.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
McAlpine L S.; Zubair A S.; Maran I.; Chojecka P.; Lleva P.; Jasne A S.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Melegari G.; Rivi V.; Zelent G.; Nasillo V.; De Santis E.; Melegari A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Menditto V G.; Fulgenzi F.; Bonifazi M.; Gnudi U.; Gennarini S.; Mei F.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Meshref M.; H A A.; Khairat S M.; Khan R.;	2021	Sem biomarcador(es)

Khan I		neurológico(s)
Migdady I.; Shoskes A.; Hasan L Z.; Hassett C.; George P.; Newey C.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Mishra S.; Choueika M.; Wang Q.; Hu C.; Visone S.; Silver M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Miskowiak K W.; Johnsen S.; Sattler S M.; Nielsen S.; Kunalan K.; Rungby J.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Mitrani M I.; Bellio M A.; Sagel A.; Saylor M.; Kapp W.; VanOsdol K.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Moghim M.; Moghtader A.; Jozpanahi M.; Khodadadi K.; Jafarzade M.; Abbaspour Z	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Molina-Gil J.; González-Fernández L.; García-Cabo C	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Montaut V.; Madigan S.; Pugin D.; Clerc O.; Haesler L	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Morandi A.; Rebora P.; Isaia G.; Grossi E.; Faraci B.; Gentile S.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Mostel Z.; Ayat P.; Capric V.; Trimmingham A.; McFarlane S I	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Muccioli L.; Pensato U.; Bernabè G.; Ferri L.; Tappatà M.; Volpi L.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Mujica A.; Mujica E.; Bello L.; Ospina D.; González-Inciarte M E.; Sumalave E.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Mullaguri N.; Hepburn M.; Gebel J M.; Jr., Itrat A.; George P.; Newey C R	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Nanda S.; Handa R.; Prasad A.; Anand R.; Zutshi D.; Dass S K.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Naseri E.; Mohammadghasemi F.; Shams F.; Saliminasab S.; Karimian P.; Taramsari M R.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Needham E.; Newcombe V.; Michell A.; Thornton R.; Grainger A.; Anwar F.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Nepal P.; Batchala P P.; Songmen S.; Parashar K.; Sapire J	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Nersesjan V.; Amiri M.; Lebech A M.; Roed C.; Mens H.; Russell L.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Oliveira I B.; Pessoa M S.; Lima C F.; Holanda J L.; Coimbra P P A	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ong S W X.; Fong S W.; Young B E.; Chan Y H.; Lee B.; Amrun S N.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ordinola A A M.; Osmar S S.; Marussi V H R.; Rojas S S O.; Baeta A M.; Chaddad Neto F E.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ottaviani D.; Boso F.; Tranquillini E.; Gapeni I.; Pedrotti G.; Cozzio S.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Padmanabhan N.; Natarajan I.; Gunston R.; Raseta M.; Roffe C	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Panariello A.; Bassetti R.; Radice A.; Rossotti R.; Puoti M.; Corradin M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Papri N.; Hayat S.; Mohammed A.; Afsar M N A.; Hasan I.; Rahman A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Parauda S C.; Gao V.; Gewirtz A N.; Parikh N S.; Merkler A E.; Lantos J.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Park S.; Majoka H.; Sheikh A.; Ali I	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Patel H.; Ashton N J.; Dobson R J B.; Andersson L M.; Yilmaz A.; Blennow K.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Patel S D.; Kollar R.; Troy P.; Song X.; Khaled M.; Parra A.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)

Paterson R W.; Brown R L.; Benjamin L.; Nortley R.; Wiethoff S.; Bharucha T.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Paybast S.; Gorji R.; Mavandadi S	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Perry R J.; Smith C J.; Roffe C.; Simister R.; Narayanamoorthi S.; Marigold R.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Pfeifer N.; Zaboli A.; Ciccariello L.; Bernhart O.; Troi C.; Fanni Canelles M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Pinnetti C.; Vergori A.; Agrati C.; Castilletti C.; Campioni P.; Gagliardini R.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Pinzon R.; Wijaya V O.; Paramitha D	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Pisano T J.; Hakkinen I.; Rybinnik I	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Pizzanelli C.; Milano C.; Canovetti S.; Tagliaferri E.; Turco F.; Verdenelli S.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Poloni T E.; Carlos A F.; Cairati M.; Cutala C.; Medici V.; Marelli E.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Porta-Etessam J.; Núñez-Gil I J.; González García N.; Fernandez-Perez C.; Viana-Llamas M C.; Eid C M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Prasad A.; Kataria S.; Srivastava S.; Lakhani D A.; Sriwastava S	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Purroy F.; Arqué G	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Qin C.; Zhou L.; Hu Z.; Yang S.; Zhang S.; Chen M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Qin Y.; Wu J.; Chen T.; Li J.; Zhang G.; Wu D.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
R D E L.; Cinel E.; Cilla M.; Compagnone N.; Ferrante M.; Falbo E.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Raban D.; Barhaghi K.; Timpone V.; Jones W.; Sauer B.; Pollard R.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Radmard S.; Epstein S E.; Roeder H J.; Michalak A J.; Shapiro S D.; Boehme A.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Radnis C.; Qiu S.; Jhaveri M.; Da Silva I.; Szewka A.; Koffman L	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Raman B.; Cassar M P.; Tunnicliffe E M.; Filippini N.; Griffanti L.; Alfaro-Almagro F.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ramesh S V.; Ramesh P V.; Ramesh M K.; Padmanabhan V.; Rajasekaran R	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ramos-Araque M E.; Siegler J E.; Ribo M.; Requena M.; López C.; de Lera M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ramos-Rincon J M.; Buonaiuto V.; Ricci M.; Martín-Carmona J.; Paredes-Ruiz D.; Calderón-Moreno M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ranganathan C.; Fusinski S D.; Obeid I M.; Ismail K M.; Ferguson D T.; Raminick M F.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Reddy S T.; Garg T.; Shah C.; Nascimento F A.; Imran R.; Kan P.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Rehmani R.; Segan S.; Maddika S R.; Lei Y W.; Broka A	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Remsik J.; Wilcox J A.; Babady N E.; McMillen T A.; Vachha B A.; Halpern N A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Rimmer K.; Farber R.; Thakur K.; Braverman	2020	Sem biomarcador(es)

G.; Podolsky D.; Sutherland L.; et al.		neurológico(s)
Rodríguez de Antonio L A.; González-Suárez I.; Fernández-Barriuso I.; Rabasa Pérez M	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Rotondo C.; Corrado A.; Colia R.; Maruotti N.; Sciacca S.; Lops L.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Saggese C E.; Del Bianco C.; Di Ruzza M R.; Magarelli M.; Gandini R.; Plocco M	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Saitta L.; Molin A.; Villani F.; Insorsi A.; Roccatagliata L.; Inglese M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sangalli D.; Martinelli-Boneschi F.; Versino M.; Colombo I.; Ciccone A.; Beretta S.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Scharpf W.; Katsafanas C.; Ng K	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Scheidl E.; Canseco D D.; Hadji-Naumov A.; Bereznaï B	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Schurink B.; Roos E.; Radonic T.; Barbe E.; Bouman C S C.; de Boer H H.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Scullen T.; Keen J.; Mathkour M.; Dumont A S.; Kahn L	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sedaghat Z.; Karimi N	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sen S.; Karabudak R.; Schiavetti I.; Demir S.; Ozakbas S.; Tutuncu M.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Serrano García A.; Montánchez Mateo J.; Franch Pato C M.; Gómez Martínez R.; García Vázquez P.; González Rodríguez I	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sharifi-Razavi A.; Karimi N.; Zarvani A.; Cheraghmakani H.; Baghbanian S M	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sharma D J.; Pawar A.; Sarma P.; Muktesh G	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sher Y.; Rabkin B.; Maldonado J R.; Mohabir P	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sherazi A.; Bedi P.; Udevbulu E.; Rubin V.; Alasadi L.; Spitalewitz S	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Shoskes A.; Migdady I.; Fernandez A.; Ruggieri P.; Rae-Grant A	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Shtaya A.; Trippier S.; Ghatala R.; Cluckie G.; Zhang L	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Siddiqui J.; Bala F.; Sciacca S.; Falzon A M.; Bengel M.; Matloob S A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Singh R.; Shiza S T.; Saadat R.; Dawe M.; Rehman U	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sitanggang P A.; Tini K.; Susilawathi N M.; Wijayanti I A S.; Dewi P U.; Samatra D P G P	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sohal S.; Mansur M	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Soldatelli M D.; Amaral L F D.; Veiga V C.; Rojas S S O.; Omar S.; Marussi V H R	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Soliman S B.; Klochko C L.; Dhillon M K.; Vandermissen N R.; Van Holsbeeck M T	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sönmez M T.; Aktürk T.; Saçmaci H	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Spannella F.; Ristori L.; Giulietti F.; Re S.; Schiavi P.; Giordano P.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sparr S A.; Bieri P L	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sripadma P V.; Jain R S.; Vyas A.; Sharma B.; Srivastava T.; Murarka S.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)



Sriwastava S.; Tandon M.; Kataria S.; Daimee M.; Sultan S	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Storti B.; Cereda D.; Balducci C.; Santangelo F.; Ferrarese C.; Appollonio I	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Strauss S B.; Lantos J E.; Heier L A.; Shatzkes D R.; Phillips C D	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Studart-Neto A.; Guedes B F.; de Luca e Tuma R.; Camelo Filho A E.; Kubota G T.; Iepsen B D.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sugiyama Y.; Tsuchiya T.; Tanaka R.; Ouchi A.; Motoyama A.; Takamoto T.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Svedung Wettervik T.; Kumlien E.; Rostami E.; Howells T.; von Seth M.; Velickaite V.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Talavera B.; García-Azorín D.; Martínez-Pías E.; Trigo J.; Hernández-Pérez I.; Valle-Peñacoba G.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Talluri K.; Lall N.; Moreno M A.; Nichols L.; Bande D	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Tan Y J.; Narasimhalu K.; Chan Y.; De Silva D A	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Taylor L D.; Ameen O S.; Zaharie S D	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Thompson J V.; Meghani N J.; Powell B M.; Newell I.; Craven R.; Skilton G.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Tiwari A.; Berekashvili K.; Vulkanov V.; Agarwal S.; Khaneja A.; Turkel-Parella D.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Toklu H.; Ganti L.; Crimi E.; Cintron C.; Hagan J.; Serrano E	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Topcuoglu M A.; Pektezel M Y.; Oge D D.; Bulut Yüksel N D.; Ayvacioglu C.; Demirel E.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Trifan G.; Goldenberg F D.; Caprio F Z.; Biller J.; Schneck M.; Khaja A.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Trigo J.; García-Azorín D.; Planchuelo-Gómez Á, Martínez-Pías E.; Talavera B.; Hernández-Pérez I.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Tristán-Samaniego D P.; Chiquete E.; Treviño-Frenk I.; Rubalcava-Ortega J.; Higuera-Calleja J A.; Romero-Sánchez G.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Tuma R L.; Guedes B F.; Carra R.; Iepsen B.; Rodrigues J.; Camelo-Filho A E.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Unver E.; Kuyruklyildiz U.; Karavas E.; Tas H G	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Vacchiano V.; Riguzzi P.; Volpi L.; Tappatà M.; Avoni P.; Rizzo G.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Valiuddin H.; Skwirsk B.; Paz-Arabo P	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
van Lierop Z Y.; Toorop A A.; van Ballegoij W J.; Olde Dubbelink T B.; Strijbis E M.; de Jong B A.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Varadan B.; Shankar A.; Rajakumar A.; Subramanian S.; Sathya A C.; Hakeem A R.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Vazquez-Guevara D.; Badial-Ochoa S.; Caceres-Rajo K M.; Rodriguez-Leyva I	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Vollono C.; Rollo E.; Romozzi M.; Frisullo G.;	2020	Sem biomarcador(es)

Servidei S.; Borghetti A.; et al.		neurológico(s)
Vrillon A.; Mhanna E.; Aveneau C.; Lebozec M.; Grosset L.; Nankam D.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Wallach A I.; Picone M A	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Wan Y.; Wu J.; Ni L.; Luo Q.; Yuan C.; Fan F.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Wijeratne T.; Wijeratne C.; Karimi L.; Sales C.; Crewther S G	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Wong P F.; Craik S.; Newman P.; Makan A.; Srinivasan K.; Crawford E.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Woo M S.; Malsy J.; Pöttgen J.; Seddiq Zai S.; Ufer F.; Hadjilaou A.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Xiang P.; Xu X.; Lu X.; Gao L.; Wang H.; Li Z.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Yang J M.; Moon S Y.; Lee J Y.; Agalliu D.; Yon D K.; Lee S W	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Yao X.; Liu S.; Wang J.; Zhao K.; Long X.; He X.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Yeh B Y.; Chen Y L.; Chang S A.; Lee C S.; Chen Y S	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Yuksel H.; Gursoy G T.; Dirik E B.; Kenar S G.; Bektas H.; Yamanel L.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Zanella I.; Zacchi E.; Piva S.; Filosto M.; Beligni G.; Alaverdian D.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Zhai P.; Ding Y.; Li Y	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Zhang Y.; Yin H.; Xu Y.; Xu T.; Peng B.; Cui L.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Zhao Y.; Wang F.; Dong G.; Sheng Q.; Feng S	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Zhou J.; Liu C.; Sun Y.; Huang W.; Ye K	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ziai W C.; Cho S M.; Johansen M C.; Ergin B.; Bahouth M N	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Zielińska-Turek J.; Jasińska A.; Kołakowska J.; Szadurska J.; Kosior D A.; Dorobek M	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Zito A.; Alfonsi E.; Franciotta D.; Todisco M.; Gastaldi M.; Cotta Ramusino M.; et al.	2020	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Žorić L.; Rajović-Mrkić I.; Čolak E.; Mirić D.; Kisić B	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Agosti, E.; Giorgianni, A.; D'Amore, F Vinacci, G.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ahmad, S A.; Mohammed, S H.; Abdulla, B A.; Salih, B K.; Hassan, M N.; et al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Alshamrani, F.; Alnajashi, H.; Aljumah, M.; Almuaiyel, M.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Alves, V de P V.; Altoé, A.; Veloso, V Ferreira, C L S.; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Arandela, K.; Samudrala, S.; Abdalkader, M.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
S. Beretta; A. Stabile; C. Balducci; J. C. DiFrancesco; A. Patruno; R. Rona; M. et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
R. Bernard-Valnet; S. Perriot; M. Canales; B. Pizzarotti; L. Caranzano; M. Castro-Jimenez; J. B. Epiney; S. Vijjala; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
H. Bolay; O. Karadas; B. Ozturk; R. Sonkaya; B. Tasdelen; T. D. S. Bulut; O. Gulbahar; A. Ozge; B. Baykan	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)

L. Chiricosta; A. Gugliandolo; E. Mazzon	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
T. Chmiela; M. Rzepka; E. Krzystanek; A. Gorzkowska	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
L. Ciolli; V. Righi; G. Vandelli; L. Giacobazzi; N. Biagioli; D. Marzullo; L. Vandelliet al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
A. Costas-Carrera; M. M. Sanchez-Rodriguez; S. Canizares; A. Ojeda; I. Martin-Villalba; et al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Dehnavi, A Z.; Salehi, M.; Ahmadi, M A.; et al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Demir, E.; Arlı, B.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
M. C. Dhamne; R. Benny; R. Singh; A. Pande; P. Agarwal; S. Wagh; P. Oak; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
A. Di Giorgio; A. Mirijello; C. De Gennaro; A. Fontana; P. E. Alboini; L. Florio; V. Inchingolo; M. Zarrelli; et al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
A. Doblan; M. E. Kaplama; S. Ak; N. Basmaci; E. Z. Tarini; S. E. Goktas; S. Guler; T. Muderris	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
A. N. Elzouki; M. A. M. Osman; M. A. E. Ahmed; A. Al-Abdulmalek; M. Altermanini; H. A. Al-Ani; M. Naeem; E. Habas	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
V. V. Ermilov; N. A. Dorofeev	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
C. L. Errando; C. S. Romero-García; M. J. Hernández-Cádiz; M. Á. Pallardó-López; J. Puig	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
D. Fallmar; E. Rostami; E. Kumlien; N. J. Ashton; S. Jackmann; R. Pavel; K. Blennow; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
E. Fernandez-Jimenez; A. Munoz-Sanjose; R. Mediavilla; G. Martinez-Ales; Louzao, II; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Ferrando	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
M. D. P. Gama; J. R. L. Angelo Junior; C. D. Cunha-Correia	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
M. Garcia-Grimshaw; A. Chirino-Perez; F. D. Flores-Silva; S. I. Valdes-Ferrer; E. M. Ramos-Galicia; et al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
E. J. Garcia-Lamberechts; O. Miro; M. Fragiell; P. Llorens; S. Jimenez; P. Pinera; G. Burillo-Putze; A. Martin; F. J. Martin-Sanchez; J. Jacob; A. Alquezar-Arbe; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
A. Guilmot; S. Maldonado Slootjes; V. Bissay; N. Dubuisson; C. de Broglie; M. Gille	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
N. Haham; A. Vaknin-Dembinsky	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
A. M. Haidary; S. Noor; E. Hamed; T. Baryali; S. Rahmani; M. Ahmad; F. Erfani; H. Azimi; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
C. Haki; H. Demirci; Y. Ayar; C. Demir; G. Caliska	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
N. H. Hasrat; H. J. Kadhun; A. R. Hashim; Z. A. Yakob; L. A. Kadhim; H. A. Farid	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Hussein, M.; Fathy, Ragaey A. Eid3, Hoda M. Abdel-Hamid4, Ahmed Yehia5, et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)



S. K. Hutto; O. Rapalino; N. Venna	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
M. Iglesias-Gonzalez; M. Boigues; D. Sanagustin; M. Giralt-Lopez; J. Cuevas-Esteban; E. Martinez-Caceres; C. Diez-Quevedo	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Y. Iqbal; M. Alabdulla; J. Latoo; R. Kumar; S. Albrahim; O. Wadoo; M. H. P.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
S. Kavak; M. S. Yildirim; R. Altindag; Y. Mertsoy; M. F. Alakus; M. D. Guleken; S. Kaya	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
R. Kulkarni; S. S. Pujari; D. Gupta; P. Ojha; M. Dhamne; V. Bolegave; et al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
C. Kurian; S. Mayer; G. Kaur; R. Sahni; E. Feldstein; M. Samaan; D. Viswanathan; et al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
L. G. Locatello; B. Trotta; C. Bruno; M. Trotta; G. Maggiore; L. Rasero; S. Caini; O. Gallo	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
K. Los; J. Kulikowska; N. Waszkiewicz	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Niraj N. Mahajan, Shayla Srivastava, Rahul Chakor et al	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
R. Martinez-Perez; M. W. Kortz; B. W. Carroll; D. Duran; J. S. Neill; G. D. Luzardo; M. A. Zachariah	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
G. Martinotti; L. Bonanni; S. Barlati; A. Miuli; G. Sepede; D. Prestia; A. Trabucco; C. Palumbo; A. Massaro; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
R. R. Masvekar; P. Kosa; K. Jin; K. Dobbs; M. A. Stack; R. Castagnoli; V. Quaresima; et al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
A. M. B. Matos; F. E. Dahy; J. V. L. de Moura; R. M. N. Marcusso; A. B. F. Gomes; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
I. Migdady; A. Shoskes; L. Z. Hasan; C. Hassett; P. George; C. Newey; S. M. Cho; A. Rae-Grant; K. Uchino	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
C. Milano; F. Turco; C. Pizzanelli; A. Pascazio; E. Tagliaferri; L. Nesti; M. Pistello; et al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
S. M., Mohammadi; R. Abdi; Z. Karimi; F. Mortazavi	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
N. Morawiec; D. Chyra; A. Boron; B. Adamczyk; J. Jaroszewicz; et al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
S. Nanda; R. Handa; A. Prasad; R. Anand; D. Zutshi; S. K. Dass; P. K. Bedi; A. Pahuja; P. K. Shah; B. Sharma	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
D. W. Nelson; T. Granberg; P. Andersen; E. Jokhadar; J. Kahlin; A. Granstrom; H. Hallinder; A. Schening; et al.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
D. Nikolic; M. Basta-Nikolic; V. Manojlovic; Z. Zivanovic; S. Vickovic; V. Till	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
P. Novak; S. S. Mukerji; H. S. Alabsi; D. Systrom; S. P. Marciano; D. Felsenstein; W. J. Mullally; D. M. Pilgrim	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
I. B. Oliveira; M. S. Pessoa; C. F. Lima; J. L. Holanda; P. P. A. Coimbra	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
M. Orsini; F. Henrique de Gobbi Porto; J. Fernandes do Nascimento	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
V. R. Ostovan; R. Foroughi; M. Rostami; M.	2021	Sem biomarcador(es)

Almasi-Dooghaee; M. Esmaili; A. A. Bidaki; Z. Behzadi; F. Farzadfar; H. Marbooti; A. Rahimi-Jaberi; et al.		neurológico(s)
J. Oumerzouk; M. Nabil; R. Klevor; S. Belasri; M. Chraa; N. Louhab; N. Kissani	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
D. Palleri; M. Guidarini; E. Mariucci; A. Balducci; G. E. Assenza; S. Esposito; A. Donti	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Porto, F H G.; Orsini, M.	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Z. Qureshi; S. Kandhi; N. Prasai; F. Altaf; M. Dhallu	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
S. Rajbhandari; S. Rajbhandari; A. Chandra; P. Gurung; P. Rajbhandari; B. Pant	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
N. Ramirez; D. Ujueta; L. F. Diaz; L. E. Folleco; A. Rodriguez; I. Gaona; M. O. Nava-Mesa	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
A. L. Ross Russell; M. Hardwick; A. Jeyantham; L. M. White; S. Deb; G. Burnside; H. M. Joy; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
A. Saini; T. H. Oh; D. A. Ghanem; M. Castro; M. Butler; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
M. F. Santana; C. H. M. Frank; T. V. R. Almeida; C. M. P. Jeronimo; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
C. Santoro; T. Guerra; E. D'Errico; A. Fraddosio; F. Lapenna; A. Introna; M. Trojano	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
L. Saraceno; E. L. Susani; M. R. Marazzi; M. C. Moili; E. C. Agostoni; A. Protti	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Sayed	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Scheiner	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
S. Sen; R. Karabudak; I. Schiavetti; S. Demir; S. Ozakbas; M. Tutuncu; B. Petek Balci; O. F. Turan; C. Uzunkopru; M. Koseoglu; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
R. Shah; R. Mahale; H. Padmanabha; P. Mailankody	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
P. Sobolewski; J. Anteck; W. Broła; M. Fudala; L. Bieniaszewski; G. Kozera	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
S. Soliman; M. Ghaly	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Somkuwar	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Surve, Rohini M.; Mishra, Rajeeb K.; Malla, Soumya R. et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
S. Takasu; M. Ariizumi; S. Matsumoto; H. Nakagawa; K. Iwadata	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
A. Taskiran-Sag; E. Eroglu; S. Canlar; B. M. Poyraz; K. Ozulken; T. Mumcuoglu; N. Numanoglu	2022	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
O. I. Vinogradov; T. K. Ogarkova; K. V. Shamtieva; P. V. Alexandrov; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
H. Wang; Z. Zhang; J. Zhou; S. Han; Z. Kang; H. Chuang; H. Fan; H. Zhao; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
M. P., Yavropoulou; M. G. Filippa; A. Mantzou; F. Ntziora; M. Mylona; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
R. Yevgi	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)

T. S. Zhao; H. L. Zeng; X. Zhang; X. Chen; W. L. Jiang; J. Du; H. Y. Liu; et al.	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
D. Ziemele; G. Kauke; K. Skrejane; L. Jaunozolina; G. Karelis	2021	Sem biomarcador(es) neurológico(s)
Alzoughool F.; Alanagreh L.; Abumweis S.; Atoum M	2021	Diferente delineamento de estudo
Chen T.; Wu D.; Chen H.; Yan W.; Yang D.; Chen G.; et al.	2020	Diferente delineamento de estudo
Hess C B.; Nasti T H.; Dhere V R.; Kleber T J.; Switchenko J M.; Buchwald Z S.; et al.	2021	Diferente delineamento de estudo
Matschke J.; Lütgehetmann M.; Hagel C.; Sperhake J P.; Schröder A S.; Edler C.; et al.	2020	Diferente delineamento de estudo
Moonis G.; Filippi C G.; Kirsch C F E.; Mohan S.; Stein E G.; Hirsch J A.; et al.	2020	Diferente delineamento de estudo
Najjar S.; Najjar A.; Chong D J.; Pramanik B K.; Kirsch C.; Kuzniecky R I.; et al.	2020	Diferente delineamento de estudo
Putilina M V.; Vechorko V I.; Grishin D V.; Sidelnikova L V	2020	Idioma
Qin W.; Hu B Z.; Zhang Z.; Chen S.; Li F J.; Zhu Z Y.; et al.	2020	Idioma
Tang Y M.; Zhang Y Y.; Li J G.; Shen J.; Xing Y G	2005	Idioma
Virhammar J.; Kumlien E.; Fällmar D.; Frithiof R.; Jackmann S.; Sköld M K.; et al.	2020	Incluso em estudo de coorte do mesmo autor

## ANEXO 1 – JBI PARA RELATO DE CASOS

### JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports

Reviewer.....Date.....

Author.....Year.....Record Number.....

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient’s demographic characteristics clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the patient’s history clearly described and presented as a timeline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Does the case report provide takeaway lessons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:      Include    Exclude    Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



---



---

## ANEXO 2 – JBI PARA SÉRIE DE CASOS

### JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer.....Date.....

Author.....Year.....Record Number.....

	Ye s	No	Unclear	Not applicable
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:      Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion):

---



---



---

### ANEXO 3 – NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT FORM FOR COHORT STUDIES

Note: A study can be given a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

#### **Selection**

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) Truly representative \*
- b) Somewhat representative \*
- c) Selected group
- d) No description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) Drawn from the same community as the exposed cohort \*
- b) Drawn from a different source
- c) No description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) Secure record (e.g., surgical record) \*
- b) Structured interview \*
- c) Written self report
- d) No description
- e) Other

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) Yes \*
- b) No

## Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders

a) The study controls for age, sex and marital status \*

b) Study controls for other factors (list)

\_\_\_\_\_ \*

c) Cohorts are not comparable on the basis of the design or analysis controlled for confounders

## Outcome

1) Assessment of outcome

a) Independent blind assessment \*

b) Record linkage (one star)

c) Self report

d) No description

e) Other

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) Yes \*

b) No

Indicate the median duration of follow-up and a brief rationale for the assessment above: \_\_\_\_\_

3) Adequacy of follow-up of cohorts

a) Complete follow up- all subject accounted for \*

b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias- number lost less than or equal to 20% or description of those lost suggested no different from those followed. \*

c) Follow up rate less than 80% and no description of those lost

d) No statement

Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa scales to AHRQ standards (good, fair, and poor):

**Good quality:** 3 or 4 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain.

**Fair quality:** 2 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain.

**Poor quality:** 0 or 1 star in selection domain OR 0 stars in comparability domain OR 0 or 1 stars in outcome/exposure domain.



**ANEXO 4 – NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE**  
**(adapted for cross sectional studies)**

**Selection: (Maximum 4 stars)**

1) Representativeness of the sample:

- a) Truly representative of the average in the target population. \* (all subjects or random sampling)
- b) Somewhat representative of the average in the target population. \* (non-random sampling)
- c) Selected group of users.
- d) No description of the sampling strategy.

2) Sample size:

- a) Justified and satisfactory. \*
- b) Not justified.

3) Ascertainment of the exposure (risk factor):

- a) Validated measurement tool. \*\*
- b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.\*
- c) No description of the measurement tool.

**Comparability: (Maximum 2 stars)**

1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.

- a) The study controls for the most important factor (select one). \*
- b) The study control for any additional factor. \*

**Outcome: (Maximum 3 stars)**

1) Assessment of the outcome:

- a) Independent blind assessment. \*\*
- b) Record linkage. \*\*

c) Self report. \*

d) No description.

2) Statistical test:

a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). \*

b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.