

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE GRELINA E LEPTINA EM PACIENTES COM COVID-19

LETÍCIA DE SOUZA MATIAS^{1,2*}, VITOR ASSMANN DA ROSA³, VITÓRIA CAPELLI DE MELO^{4,2}, CAROLINA LOPES BRUNA OLIVATTO^{5,2}, FERNANDA MAYTA SCHAEFER^{6,2}, KELVIN GONÇALVES ROCHA^{7,2}, MARIA LUIZA BERGAMINI^{8,2}, GILNEI BRUNO DA SILVA^{9,2}, DAIANE MANICA^{10,2}, MARGARETE DULCE BAGATINI^{2,11}

1 Introdução

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, foi descoberta no final de 2019 em Wuhan, China. Embora muitos indivíduos apresentem sintomas leves ou sejam assintomáticos, a doença pode levar a pneumonia severa e síndrome respiratória aguda grave, com alta mortalidade global (Jin *et al.*, 2020; Ni *et al.*, 2020). Identificar preditores de gravidade é essencial para mitigar a progressão e reduzir a letalidade. Pesquisas sugerem que biomarcadores sanguíneos periféricos podem ser úteis em tratamentos e diagnósticos. Para COVID-19, níveis de glicose (Roy e Demmer, 2022), lipoproteínas (Ballout *et al.*, 2021), e marcadores de estresse oxidativo (Bayraktar *et al.*, 2022) têm sido indicados como possíveis preditores de gravidade. Leptina e grelina, hormônios que regulam a fome e saciedade, também estão envolvidas na COVID-19. A leptina, com função pró-inflamatória, desregula o sistema imunológico e aumenta a produção de citocinas (Dias *et al.*, 2020), afetando complicações da doença como lesão pulmonar (Jafari

¹ Acadêmica do curso de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*, contato: leticiaadesouzamatias@gmail.com

² Grupo de Pesquisa: Estudos Biológicos e Clínicos em Patologias Humanas.

³ Acadêmico do curso de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, *campus Florianópolis*.

⁴ Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

⁵ Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

⁶ Acadêmica do curso de Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

⁷ Acadêmico do curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

⁸ Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

⁹ Mestre em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

¹⁰ Mestre em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*.

¹¹ Docente do Programa de Pós Graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Chapecó*, **Orientadora**.

et al., 2021). Embora biomarcadores periféricos possam indicar a gravidade de algumas doenças, a literatura ainda não é clara sobre sua capacidade de prever prognósticos ruins na COVID-19.

2 Objetivos

O objetivo deste estudo foi analisar os marcadores bioquímicos periféricos, os níveis dos hormônios leptina e grelina, e o perfil redox em pacientes com COVID-19, correlacionando-os com diferentes graus de gravidade da doença.

3 Metodologia

Este estudo transversal incluiu 80 voluntários do Hospital Regional do Oeste, em Chapecó, SC, Brasil, entre março e abril de 2021, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos. Foram selecionados aleatoriamente na admissão, após triagem no pronto atendimento. Desses, 60 pacientes foram diagnosticados com COVID-19 por testes sorológicos e de antígeno rápido, confirmados por rt-PCR, e 20 participantes saudáveis, negativos para SARS-CoV-2, foram selecionados como grupo controle. Os pacientes com COVID-19 foram classificados em casos leves, moderados e graves, seguindo diretrizes internacionais.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, amostras de sangue (9 mL) foram coletadas para avaliar: perfil glicêmico e lipídico, níveis de fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, transaminases, lactato desidrogenase, creatina fosfoquinase, ureia, ácido úrico e creatinina. A peroxidação lipídica foi avaliada pelo ensaio de TBARS, enquanto a atividade de mieloperoxidase (MPO) foi analisada através de um sistema de peroxidase.

Além disso, a concentração de produtos proteicos de oxidação avançada (AOPP) e o teor de vitamina C foram determinados. Os níveis de tióis totais e não protéicos foram medidos pelo método de Elmann, e os níveis de leptina e grelina foram avaliados por imunoenaios ELISA. A análise estatística foi conduzida utilizando o software GraphPad Prism 9.0, empregando testes como o qui-quadrado de Pearson, teste de Shapiro-Wilk, teste t de Student ou Mann-Whitney, ANOVA unidirecional com post-hoc de Tukey, Kruskal-Wallis com *post-hoc* de Dunn, e análise de curvas ROC. Diferenças com $p < 0,05$ foram consideradas

estatisticamente significativas.

4 Resultados e Discussão

Os pacientes com COVID-19 apresentaram glicemia aumentada, em comparação ao grupo controle ($p=0,0013$). Também comparados aos controles, casos graves ($p=0,0002$) e moderados ($p=0,0018$) apresentaram altas taxas de glicose sanguínea. Os níveis de triglicerídeos dos pacientes com COVID-19 mostraram-se elevados ($p=0,0088$), sendo também observada a relação anterior com casos graves e moderados.

Observamos níveis elevados dos marcadores hepáticos gama glutamil transferase (GGT) ($p < 0,0001$) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP) ($p = 0,0288$) nos pacientes com COVID-19 em relação ao grupo controle. Os pacientes também apresentaram concentrações maiores de desidrogenase láctica (LDH) ($p < 0,0001$).

Analisando o perfil oxidativo, os níveis de óxido nítrico (NOx) ($p < 0,0001$), de mieloperoxidase (MPO) ($p < 0,0001$) e de substâncias reativas ao ácido barbitúrico (TBARS) ($p < 0,0001$) demonstraram-se elevados em todos os subgrupos de pacientes com COVID-19, com maior significância para os casos graves. A concentração de tiol proteico (PSH) ($p = 0,0197$) e de tiol não proteico (NPSH) ($p = 0,0015$) estava maior nos pacientes com COVID-19 do que no grupo controle.

Os níveis de Vitamina C dos pacientes com COVID-19 apresentaram severamente reduzidos, quando comparados com os níveis do grupo controle ($p < 0,0001$), com maior diferença quando observados os subgrupos de casos graves ($p < 0,0001$) e de moderados ($p = 0,0251$). Na avaliação de concentrações hormonais, leptina apresentou-se aumentada no subgrupo de casos graves ($p = 0,0117$), já a grelina estava reduzida no grupo com COVID-19 ($p = 0,0207$). Na análise estatística dos biomarcadores, os níveis de Vitamina C $< 4,556 \mu\text{g/dL}$ (AUC = 1,000, $p < 0,0001$) e de ácido úrico $< 3,10 \text{ mg/dL}$ (AUC = 0,8300, $p = 0,0004$) aparecem como preditivos para prognóstico ruim em pacientes com COVID-19.

Os dados do estudo mostraram que níveis elevados de glicemia estão diretamente associados à COVID-19, sendo mais pronunciados em casos graves, consistentes com a literatura que associa hiperglicemia à maior gravidade da doença (Codo *et al.*, 2020). Além disso, triglicerídeos elevados em casos graves corroboram a hipótese de que alterações no perfil

lipídico indicam disfunção endotelial e contribuem para a piora clínica (Sampedro-Nuñez *et al.*, 2021).

Os biomarcadores hepáticos (GGT, TGO, TGP e ALP) apresentaram elevações na COVID-19, sugerindo dano hepático relacionado à tempestade de citocinas (Wei *et al.*, 2020). Marcadores renais e musculares (ureia, creatinina e ácido úrico) aumentaram, indicando lesão renal aguda e danos musculares. O estresse oxidativo foi evidente pelos altos níveis de TBARS, NOx e MPO, refletindo peroxidação lipídica e inflamação intensa. Níveis elevados de leptina, um hormônio pró-inflamatório, foram associados à maior gravidade da COVID-19, exacerbando a inflamação (Larsson *et al.*, 2022). Esses achados reforçam a interação entre sistemas metabólicos, inflamatórios e redox na patogênese da COVID-19 e destacam a importância do monitoramento multifatorial desses biomarcadores para melhor avaliação prognóstica e terapêutica.

5 Conclusão

Neste estudo transversal, verificou-se que pacientes com COVID-19 exibiram uma desregulação significativa nos níveis de diversos biomarcadores periféricos. Ressalta-se que, conforme nosso conhecimento, somos o primeiro grupo de pesquisa a identificar e apresentar um painel robusto de biomarcadores sanguíneos periféricos e de hormônios como preditores de prognóstico desfavorável no contexto da COVID-19, além das correlações entre eles. O monitoramento precoce desses biomarcadores pode aprimorar e influenciar a intervenção clínica adequada em relação aos sintomas clínicos, melhorando o tratamento de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

Referências Bibliográficas

Ballout R. A. *et al.* The NIH Lipo-COVID Study: a Pilot NMR investigation of lipoprotein subfractions and other metabolites in patients with severe COVID-19. **Biomedicines**, v. 9, n. 9, p. 1090, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091090>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Bayraktar N. *et al.* Evaluation of the relationship between Aquaporin-1, hepcidin, zinc, copper, and iron levels and oxidative stress in the serum of critically ill Patients with COVID-19. **Biol Trace Elem Res**, v. 200, p. 5013–5021, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s12011-022-03400-6>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Codo, A. C. *et al.* Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. **Cell Metabolism**, v. 32, n. 3, p. 437- 446, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.007>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Dias V. M. C. H. *et al.* Guidelines on diagnosis, treatment, and isolation of patients with COVID-19. **J. Infect Control**, v. 9, n. 2, p. 66-72, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01015>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Jafari A. *et al.* Potential antioxidative, anti-inflammatory and immunomodulatory effects of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach in SARS-CoV2 Infection. **Int J Pept Res Ther**, v. 27, p. 1875– 1883, p. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10989-021-10217-9>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Jin X. *et al.* Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 74 cases of coronavirusinfected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. **BMJ**, v. 69, n. 6, p. 1002–1009, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Larsson, A. *et al.* Plasma Leptin Is Increased in Intensive Care Patients with COVID-19—An Investigation Performed in the PronMed-Cohort. **Biomedicines**, v. 10, n. 1, p. 4, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010004>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Ni W. *et al.* Role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. **Crit Care**, v. 24, n. 422, p. 1364-8535, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Roy S.; Demmer R. T. Impaired glucose regulation, SARS-CoV-2 infections, and adverse COVID-19 outcomes. **Translational Research**, v. 241, p. 52–69, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.11.002>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Sampedro-Nunez, M. *et al.* Finding answers in lipid profile in COVID-19 patients. **Endocrine**, v. 74, n. 3, p. 443–454, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02881-0>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Wei, X. *et al.* Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. **J Clin Lipidol**, v. 14, n. 3, p. 297–304, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.008>. Acesso em: 10 ago. 2023.

Palavras-chave: Leptina; Grelina; Estresse oxidativo; Biomarcador periférico; SARS-CoV-2.
Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2023-0398.

Financiamento

Somente para bolsistas: PIBIC/UFFS.