

**IMPACTO DA IMUNOSSUPRESSÃO PERIFÉRICA SOBRE O RISCO DE PNEUMONIA
ASSOCIADA AO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**IMPACT OF PERIPHERAL IMMUNOSUPPRESSION ON THE RISK OF PNEUMONIA
ASSOCIATED TO STROKE: SYSTEMATIC REVIEW**

Maria Eduarda Lopez Mello¹, Scarleth Andreghetto^{2*}, Fabricia Petronilho³

* Todos os autores declaram que o segundo autor teve igual contribuição ao primeiro autor para a escrita e desenvolvimento do presente estudo.

^{1,2,3} Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Laboratório de Pesquisa em Doenças Cerebrovasculares, Criciúma, Santa Catarina, Brasil.

¹ORCID: 0009-0002-7358-2323; ²ORCID: 0009-0003-1480-6160; ³ORCID: 0000-0003-3240-2808

Autor correspondente: Fabricia Petronilho. Laboratório de Pesquisa em Doenças Cerebrovasculares. Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC. Av. Universitária 1105, CEP 88806000, Bairro Universitário, Criciúma, Santa Catarina, Brasil. E-Mail: fabriciapetronilho@unesc.net.

RESUMO

Introdução: O acidente vascular cerebral (AVC) refere-se a um déficit neurológico e os pacientes acometidos apresentam maior suscetibilidade para quadros de pneumonia pela vulnerabilidade dos marcadores imunológicos; e, visando melhorias no tratamento e recuperação destes, a realização de uma revisão sistemática é de suma importância para a atualização dos profissionais que julgarão os riscos e benefícios de intervenções.

Objetivo: Avaliar os marcadores de imunossupressão que podem levar a pneumonia pós acidente vascular cerebral isquêmico em estudos clínicos.

Metodologia: Os artigos foram identificados por meio de buscas nas bases de dados PubMed/MEDLINE (*National Library of Medicine*), EMBASE (Ovid) e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Sciences Literature*) para estudos clínicos publicados até março de 2024. Um total de 1995 artigos foram incluídos na triagem primária. Após isso 35 artigos foram selecionados para compor o atual estudo.

Resultados: Numerosos estudos destacam a relação associativa do AVC com as interleucinas, a proteína C reativa (PCR) e a molécula de orientação repulsiva A (RGM-A). As características da população e os marcadores de imunossupressão variam significativamente entre os estudos. Meta-análise não foi realizada.

Conclusão: Os estudos clínicos mostram que o aumento da interleucina 6 e interleucina 10, assim como o aumento da PCR, são indicadores positivos para ocorrência e desfechos desfavoráveis. A diminuição da RGM-A é considerada um sinal precoce do desenvolvimento da pneumonia após AVCi. A identificação dos fatores de risco individuais como idade avançada e sexo masculino, é essencial.

Registro da revisão sistemática: CRD42024543108

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral isquêmico; infarto cerebral; imunossupressão; pneumonia.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o acidente vascular cerebral (AVC) refere-se a um déficit neurológico que persiste por pelo menos 24 horas, de início agudo e que provoca alterações nos planos cognitivo e sensório-motor, de acordo com a área e a extensão da lesão [1]. Definido como a segunda causa principal de morte no mundo [2], o AVC é dividido em 2 tipos: O AVC hemorrágico (AVCh), responsável por 15% dos casos e mais associado com óbitos, e o AVC isquêmico (AVCi), que se caracteriza pela oclusão súbita de artérias que irrigam o cérebro devido a um trombo ou êmbolo, que é associado com maior predisposição a quadros de infecção pós internação [3].

Os pacientes durante fase aguda pós AVCi apresentam maior suscetibilidade ao aumento da colonização pela acentuada resposta anti-inflamatória do tipo Th2 que desencadeia a imunossupressão e resulta em maior suscetibilidade à infecção pós-AVCi [4]. Assim, proporcionando um ambiente suscetível a colonização de patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, os mais comuns quando relacionados a pneumonia [5]. Ao passo que a pneumonia é caracterizada como uma doença inflamatória aguda infecciosa dos espaços aéreos, causada por vírus, bactérias ou fungos, ao gerar um quadro de infecção do parênquima pulmonar e interferir na troca gasosa resultando em um quadro de insuficiência pulmonar, contribui para um aumento de até três vezes na chance de morte desses pacientes [6].

O impacto da pneumonia que ocorre por consequência da imunossupressão periférica em pacientes pós AVCi, é um assunto notoriamente discutido entre a comunidade científica. Tendo em vista que a melhor compreensão sobre os marcadores imunológicos que atuam dentro dessa situação trará melhorias para o tratamento e recuperação desses pacientes, cria-se a necessidade de realizar uma revisão sistemática para atualização dos profissionais que julgarão os riscos e benefícios de intervenções. O objetivo do presente estudo, logo, foi avaliar os marcadores de imunossupressão que podem levar a pneumonia pós AVCi em estudos clínicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo: Revisão sistemática - seguindo as orientações da diretriz PRISMA 2020.

Local do estudo: Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), laboratório de Neurologia Experimental (PPGCS) – grupo de pesquisa em doenças cerebrovasculares (DCeV).

PECO: O PECO representa um acrônimo para *Pacient* (Paciente), *Exhibition* (Exposição), *Comparison* (Comparação) e *Outcomes* (Desfecho). Na prática baseada em evidências, esses quatro componentes são fundamentais para a realização de pesquisa e na construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidências [7]. Sendo assim, o PECO dessa revisão foi:

P: Pacientes pós AVCi.

E: Imunossupressão periférica.

C: Pacientes que não tiveram imunossupressão periférica.

O: Presença de pneumonia.

S: Estudos observacionais.

Critérios para a seleção dos estudos: Realizou-se uma revisão sistemática de estudos clínicos, na qual foram avaliados os mecanismos pelo qual o AVCi induz imunossupressão e a pneumonia pós-AVC. Os estudos foram identificados por meio de pesquisas nas bases de dados Medline (*National Library of Medicine*) via Pubmed, Lilacs via VHS e Embase (*Ovid*) via Elsevier, que foram publicados até março de 2024. Para adicionar citações relevantes, foram realizadas pesquisas avançadas em *LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature)*, *IBECS (Bibliographical Index in Spanish in Health Sciences)* e *Web of Science*.

Critérios de inclusão dos estudos: Foram incluídos nesta revisão sistemática artigos originais revisados nos idiomas inglês, espanhol ou português. Sendo estes de estudos clínicos para avaliação das vias de imunossupressão pelos quais o AVCi induz a infecção.

Critérios de exclusão dos estudos: Foram excluídos estudos *in vitro* e em modelo animal.

Procedimentos e logística: Primeiramente, foi realizada revisão da literatura a partir de bases de dados virtuais (Medline/Pubmed, Lilacs/VHS e Embase/Elsevier). Em seguida, o registro no *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)* com a finalidade de oficializar a execução deste estudo em nível mundial foi efetuado, com o número de identificação CRD42024543108. Após essa etapa, iniciou-se uma revisão sistemática de acordo com um protocolo prospectivo usando as diretrizes de declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* [8].

Estratégia de busca: # “*ischemic stroke*” ou # “*cerebral infarction*” e # “*immunodepression*” ou # “*immunosuppression*” ou # “*systemic immune response*” ou # “*stroke-associated pneumonia*” ou # “*post-stroke infections*” ou # “*neuro-immune crosstalk*”.

Seleção dos estudos: Dois revisores (MEM e SA) executaram a seleção dos estudos de forma independente, e qualquer desacordo foi resolvido através de consenso ou, quando necessário, foi consultado um terceiro revisor (FCP). Primeiramente, foram lidos títulos e resumos, através do processo de triagem que foi conduzido pela plataforma Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). A seguir, os estudos que preencheram os critérios, foram lidos na íntegra por dois revisores (MEM e SA) e possíveis conflitos, resolvidos através de consenso ou, quando necessário, consultou-se um terceiro revisor (FCP), assim, ao final, foram incluídos os que preencheram os critérios de inclusão desta revisão.

Extração dos dados: Os dados foram extraídos do texto e das tabelas dos estudos iniciais, sendo estes clínicos, foram tratados por dois revisores de forma independente. As variáveis extraídas incluídas em nossa revisão são as seguintes: Autoria, tipo de estudo, tamanho da amostra (n), características da população (sexo e média de idade), marcadores de imunossupressão e tempo pós AVC para análise dos marcadores. Posteriormente, os dados foram organizados em uma tabela para análise futura.

Avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos incluídos: A qualidade dos estudos de caso-controle e de coorte incluídos foi avaliada utilizando a Escala Newcastle-Ottawa de 9 estrelas (9-estrelas NOS). A pontuação total foi de 9 estrelas, estudos com pontuações de 7 a 9 estrelas têm o menor risco de viés e representam a mais alta qualidade, estudos com pontuações de 4-6 estrelas têm o risco moderado de viés e qualidade e estudos com pontuações inferiores a 4 estrelas têm o maior risco de viés e a menor qualidade [9–11]. Dois autores (MEM e SA) avaliaram separadamente a qualidade do estudo e as discrepâncias foram resolvidas por um terceiro autor (FCP). Uma descrição pormenorizada destas escalas é apresentada na Tabela 1, para estudos de caso-controle e Tabela 2, para estudos de coorte.

Síntese de dados e análise estatística: Os resultados encontrados serão apresentados por meio de tabelas e gráficos. Ademais, baseado na heterogeneidade substancial dos resultados encontrados, realizou-se uma análise descritiva. Tabela 3.

Tabela 1 Newcastle-Ottawa ferramenta de risco de viés para “estudos de caso-controle”

	Autor, ano	Seleção				Comparabilidade	Exposição			Total
		1 A definição do caso é adequada?	2 Representatividade dos casos	3 Seleção dos controles	4 Definição dos controles	A e B Comparabilidade dos casos e controles	1 Determinação da exposição	2 Mesmo método de apuramento para casos e controles	3 Taxa de não resposta	
1	Kumar et al., 2014	*	-	-	*	**	*	*	*	7
2	Zhong et al., 2022	*	-	*	*	*	*	*	-	6
3	Consoli et al., 2015	-	*	*	*	**	*	*	-	7
4	Adiguzel et al., 2021	*	-	-	-	*	*	-	-	3
5	Zhang et al., 2024	*	-	-	-	*	*	-	*	4

Estudos de caso-controle em escala: **Seleção:** 1) a definição de caso é adequada? a) sim, com validação independente*; 2) representatividade dos casos: a) séries de casos consecutivas ou obviamente representativas*; 3) Seleção dos controles: a) controles da comunidade*; 4) Definição dos controles a) sem história da doença (endpoint)*; **Comparabilidade:** 1) Comparabilidade de casos e controles com base no desenho ou na análise a) controles do estudo*, b) controles do estudo para qualquer fator adicional*; **Exposição:** 1) Apuramento da exposição*: a) registo seguro), b) entrevista estruturada em que se ignora o estatuto de caso/controlado; 2) Mesmo método de apuramento para casos e controles a) sim*; 3) Taxa de não resposta a) mesma taxa para ambos os grupos*. Um estudo pode receber um máximo de uma estrela para cada item numerado dentro das categorias de seleção e exposição. Pode ser atribuído um máximo de duas estrelas para a comparabilidade.

Tabela 2 Newcastle-Ottawa ferramenta de risco de viés para “estudos de coorte”

	Autor, ano	Seleção				Comparabilidade	Desfecho			Total
		1 Representatividade da coorte exposta	2 Seleção da coorte não exposta	3 Determinação da exposição	4 Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo		A e B Comparação das coortes com base no design ou análise	1 Avaliação dos resultados	2 O acompanhamento foi suficientemente longo para que os resultados se verificassem	
1	Molnar et al., 2020	*	*	*	*	**	-	*	*	8
2	Wang et al., 2020	*	*	*	*	**	-	*	-	7
3	Zapata-Arriaza., 2019	*	*	*	*	**	*	*	*	9
4	Huang et al., 2022	*	*	*	*	*	-	*	*	7
5	Yan et al., 2022	*	*	*	*	*	-	*	*	7
6	Semerano et al., 2020	*	*	*	*	*	-	*	*	7
7	Hasse et al., 2022	*	-	*	*	**	*	*	*	8
8	Hoffman et al., 2017	*	*	*	*	**	-	*	*	8
9	Nam et al., 2018	*	*	*	*	**	*	*	*	9
10	Yang et al., 2020	*	*	*	*	*	-	*	*	7
11	Mengel et al., 2019	*	*	*	*	*	-	*	*	7

Tabela 2 (continuação)

12	He et al., 2020	*	*	*	*	**	-	*	*	8
13	Zhao et al., 2022	*	*	*	*	*	-	*	*	7
14	Zhang e Li., 2013	*	*	*	*	*	-	*	*	7
15	Cheng et al., 2021	*	*	*	*	*	-	*	*	7
16	Lin et al., 2021	*	-	*	*	*	*	*	*	7
17	Shi et al., 2021	*	*	*	*	*	-	*	*	7
18	Jiang et al., 2017	-	-	*	*	**	-	*	*	6
19	Park et al., 2018	*	-	*	*	**	-	*	*	7
20	Azurmen di et al., 2017	*	*	*	*	**	-	*	*	8
21	Worthmann et al., 2015	*	*	*	*	**	-	*	*	8
22	Sol et al., 2021	*	*	*	*	*	-	*	*	7
23	Qiu et al., 2022	*	*	*	*	*	-	*	*	7
24	Zhao et al., 2021	*	*	*	*	*	-	*	*	7
25	Cheng et al., 2020	*	*	*	*	*	-	*	*	7
26	Li et al., 2023	*	*	*	*	*	-	*	*	7
27	Fluri et al., 2012	*	*	*	*	**	*	*	*	9

Tabela 2 (continuação)

28	Haeusler et al., 2008	*	*	*	*	**	-	*	*	8
29	Cui et al., 2023	*	*	*	*	*	-	-	*	6

Estudos de coorte à escala: Seleção: 1) Representatividade da coorte exposta* a) verdadeiramente representativa da média da comunidade, b) algo representativa da média da comunidade; 2) Seleção da coorte não exposta a) retirada da mesma comunidade que a coorte exposta*; 3) Averiguação da exposição* a) registos seguros), b) entrevista estruturada; 4) Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo a) sim*; **Comparabilidade:** 1) Comparabilidade das coortes com base no desenho ou na análise a) estudo controla para o fator mais importante*, b) estudo controla para qualquer fator adicional*; **Desfecho:** 1) Avaliação do resultado* a) avaliação cega independente, b) ligação de registos; 2) O seguimento foi suficientemente longo para que os resultados ocorressem a) sim*, 3) Adequação do seguimento das coortes* a) seguimento completo - todos os sujeitos contabilizados; b) sujeitos perdidos no seguimento improvável de introduzir viés - pequeno número perdido. A um estudo pode ser atribuído um máximo de uma estrela para cada item numerado dentro das categorias de seleção e de resultados. Pode ser atribuído um máximo de duas estrelas para a comparabilidade.

Tabela 3 Características dos estudos clínicos incluídos

Nº	Título artigo	Autores	Tipo de estudo	Amostra	Características da população (sexo/idade)	Marcadores de imunossupressão	Tempo análise pós AVC
1	Depressão imunológica induzida por acidente vascular cerebral	Devinder Kumar, Roohi Rasool <i>et al</i>	Caso-controle randomizado	39	18 a 60 anos; 23H e 16M	IL 6 (+ gravidade AVC/marcador precoce de infecção); IL10; + cortisol urinário;	36h
2	Associações entre L-arginina sérica e ficolinas no início fase do AVC isquêmico agudo	Tihamer Molnar, Dorotyya Csuka <i>et al</i>	Observacional analítico prospectivo coorte	44	Média 67 anos; 21H e 23M	Níveis baixos de ficolina-3 (<13,3Ug/ml) e MASP-3; L-arginina (ajuda)	72h
3	Alteração dinâmica das proporções de neutrófilos para linfócitos e infecção em pacientes com AVCi agudo	Lu Wang, Wen Guo <i>et al</i>	Observacional analítico retrospectivo coorte	798	>18 anos; média 67 anos; 386H	NLR +	24h
4	Valor preditivo de biomarcadores para diagnóstico precoce de pneumonia associada a AVC	Elena Zapata-Arriaza, Fernando Mancha <i>et al</i>	Observacional prospectivo monocêntrico coorte	45	Média de 75 anos; 21H e 20M	MR-proADM +; suPAR +	24h
5	A relação proteína C-reativa hipersensível-albumina está associada à pneumonia associada ao AVC e a resultados clínicos precoces em pacientes com AVC isquêmico agudo	Ling Ling Huang, Rong Zhang <i>et al</i>	Observacional analítico retrospectivo coorte	766	Não fala	linfócitos, hb, leuc, neut, Hs-CRP, CAR (proteína C reativa hipersensível a albumina) e ALB (albumina) +	72h
6	A associação entre caixa 1 do grupo de alta mobilidade e pneumonia associada a pacientes comAVCi agudo	Zhongyuan Li, ChengfangLiu <i>et al</i>	Observacional analítico retrospectivo multicêntrico coorte	420	idade≥18	HMGB1	48h
7	Contagens e proporções de leucócitos são preditivas de resultado de AVC e complicações hemorrágicas, independentemente de infecções	Aurora Semerano, Davide Strambo <i>et al</i>	Observacional retrospectivo	510	Média 75 anos; 297H	NLR +	4,5h
8	Níveis plasmáticos reduzidos de RGM-A predizem pneumonia associada a acidente vascular cerebral em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo	Jiaju Zhong, Juan Liao <i>et al</i>	Observacional prospectivo caso-controle	150	idade≥18	RGM-A -	24h

Tabela 3 (continuação)

9	A imunodepressão e a disfagia induzidas por AVC predizem independentemente a pneumonia associada a AVC	Sarah Hoffmann, Hendrik Harms <i>et al</i>	Observacional retrospectivo multicêntrico	479	idade ≥ 18	IL 6 (inflamação); LBP (infecção); - mHLA-DR	36h
10	Biomarcadores inflamatórios circulantes na previsão precoce de infecções associadas ao AVC	Isabel MC Hasse, Gerrit M. Grosse <i>et al</i>	Observacional prospectivo coorte	223	Média de 74 anos; 139H e 84M	IL-6 +; PCR +;	24h
11	Alta proporção de neutrófilos para linfócitos prevê Pneumonia associada a acidente vascular cerebral	Ki-Woong Nam, Tae Jung Kim <i>et al</i>	Observacional retrospectivo coorte	1317	media 67; 58-83 a; 787H	NRL+; resp. antiinflamatória Th-2;	9h
12	Valor da Combinação do A2DS2 Pontuação e IL-6 na previsão de pneumonia associada a AVC	Jun Yang; Yonghong Dai, Zuowen Zhang <i>et al</i>	Observacional controlado retrospectivo	398	idade média 62 anos; 238H e 160M	IL-6 +	24h
13	Alterações no sistema imunológico celular e marcadores inflamatórios circulantes de pacientes com AVC	Chao Jiang, Weixia Kong <i>et al</i>	Observacional coorte prospectivo	195	Idade média de 59 anos; 115H e 80M	Menos cel Th, T citotóxicas e NK; + Treg; Níveis séricos de TNF- α , PCR, TGF- β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17 e IL-23 aumentaram; - IFN- γ	12h
14	O valor do escore tomográfico precoce do programa de AVC de Alberta por imagem ponderada por difusão na previsão de pneumonia associada a AVC em pacientes com infarto cerebral agudo	Dong Zhao, Jing Zhu <i>et al</i>	Observacional retrospectivo	291	Idade média 68 anos; 189H e 102M	leucócitos e neutrófilos; - linfócitos	> 72h
15	A influência de infecções prévias e da soropositividade para antichlamydia pneumoniae no resultado funcional em pacientes com AVC isquêmico: resultados do estudo IN2	Domenico Consoli, Simone Vida <i>et al</i>	Observacional prospectivo correlacional caso-controle	749	Idade média de 71 anos; 419H e 330M	Anticorpos anti-chlamydia IgA e IgG +	48h
16	A proporção de linfócitos para monócitos no dia 7 está associada a resultados em AVC isquêmico agudo	Parque Min-Gyu, Min-Kyeong Kim <i>et al</i>	Observacional retrospectivo coorte	102	Idade média de 63 anos; 53H e 49M	LMR -; - expressão de HLA-DR pelos monócitos e + monócitos	24h
17	Descoberta proteômica e verificação da amiloide A sérica como marcador preditor de pacientes em risco de infecção pós-AVC	Azurmendi, Lapierre-Fetaud <i>et al</i>	Observacional coorte prospectivo	40	Idade média de 79 anos; 22H e 18M	Amiloide A1 +; SAA1/2	72h

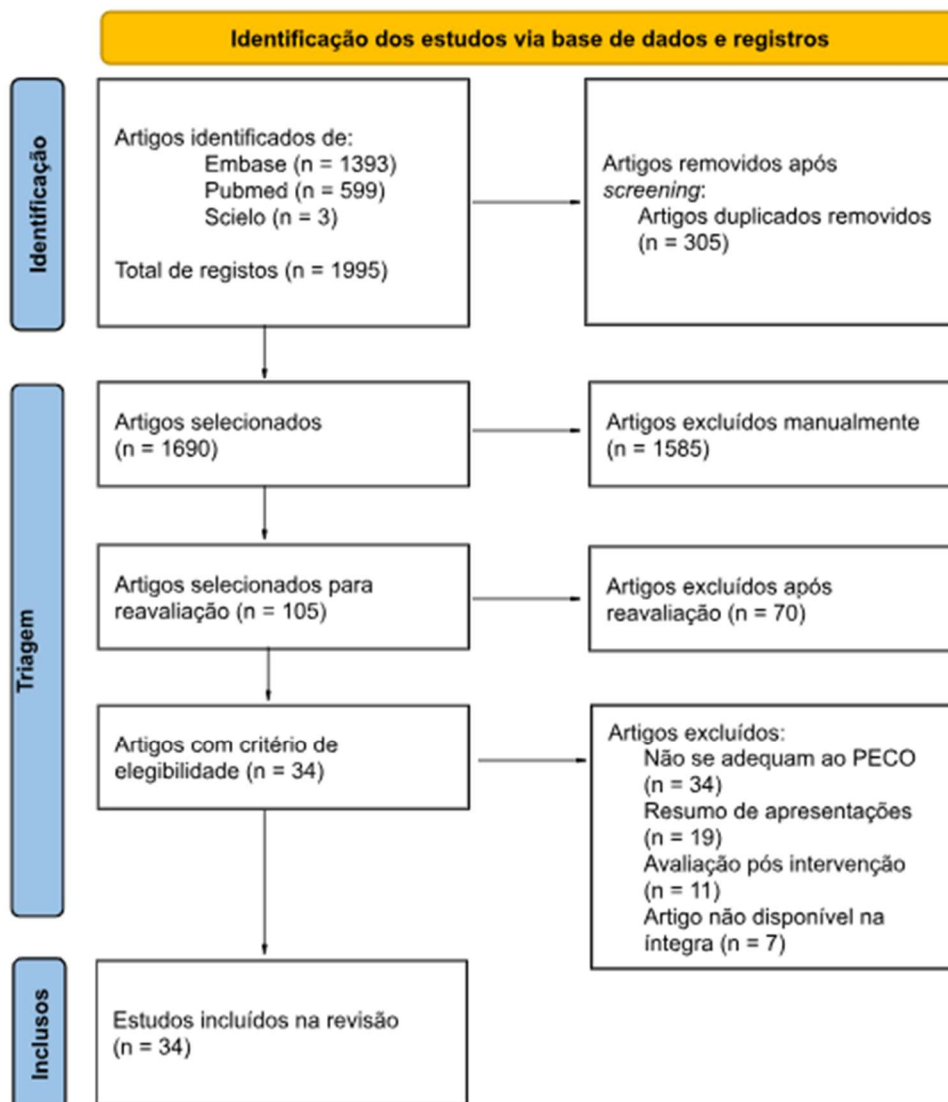
Tabela 3 (continuação)

18	Biomarcadores de capacidade imunológica, infecção e inflamação estão associados a maus resultados e mortalidade após acidente vascular cerebral	A. Mengel, L. Ulm <i>et al</i>	Observacional prospectivo multicêntrico	391	idade ≥ 18 anos, idade média de 70 anos; 226H e 165M	- mHLA-DR e + IL-6 e LBP	36h
19	O aumento da proporção de neutrófilos para linfócitos prediz o desenvolvimento de infecções pós-AVC em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo	Lanying He, Jian Wang <i>et al</i>	Observacional prospectivo multicêntrico controlado	606	Idade média de 67 anos; 296H e 310M	NLR +; interleucina-6, fator de necrose tumoral- α , interleucina-1 e metalproteinase de matriz-9	24h
20	Níveis sanguíneos de proteína de ligação a lipopolissacarídeos, interleucina-10, interleucina-6 e proteína C reativa em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo com infecção pós-AVC	Hans Worthmann, Anita B Tryc <i>et al</i>	Prospectivo controlado coorte	56	Idade média de 74 anos; 26H e 30M	IL-10; IL-6; PCR	6h
21	Valor preditivo da relação entre monócitos e colesterol HDL para pneumonia associada a acidente vascular cerebral em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo	Sol Yaming, Juan Lu <i>et al</i>	Prospectivo coorte	803	Idade média de 69 anos; 431H e 372M	proteína C reativa; NLR e MHR +	24h
22	Curso temporal de marcadores e índices de inflamação periférica após acidente vascular cerebral isquêmico agudo: previsão de mortalidade, resultado funcional e pneumonia associada a acidente vascular cerebral	Ahmet Adiguzel, Ethem Murat <i>et al</i>	Prospectivo caso-controle	205	Idade média 71 anos; 85H e 120M	Neutrofilia e linfopenia; NRL +	24h
23	Baixos níveis séricos de transtirretina predizem pneumonia associada a acidente vascular cerebral	Huihua Qiua, Canção Jiayingb <i>et al</i>	Coorte retrospectivo multicentrico	920	18 a 80 anos; 325 M	transtirretina -; A2DS2	24H
24	Correlação entre fatores inflamatórios e pneumonia pós AVC em pacientes diabéticos	Hong MingZhang, Xiao Yan Li, <i>et al</i>	Prospectivo	106	68 - 73 anos (não fala HxM)	Interleucina 6, Proteína C reativa e Globulos brancos	30 dias
25	Microbiologia e resultados de pacientes institucionalizados com pneumonia	Jie Zhao , Lei-qing Li <i>et al</i>	Coorte observacional	200	Idade média de 55 anos; 96H e 104M	Leucócitos, PCR e procalcitonina sérica	24H
26	Alta proporção de monócitos para linfócitos está associada à pneumonia associada a AVC	Hao Ran Cheng, Canção de Jia-Ying <i>et al</i>	Prospectivo coorte	972	Idade média de 67 anos; 619H e 353M	Monócitos e linfócitos	24h

Tabela 3 (continuação)

27	Valor da combinação do NLR e do nível de fibrinogênio para prever pneumonia associada a AVC	Wei Cheng, Lichang Chen <i>et al</i>	Retrospectivo	734	Idade média de 63 a 69 anos; 466H e 268M	Neutrófilos, linfócitos e fibrinogênio	24H
28	Alta proporção de fibrinogênio para albumina: um novo marcador de risco	Gangqiang Lin, Minlei Hu <i>et al</i>	Retrospectivo	932	Idade média de 67 anos; 593H e 339M	Fibrinogênio, FAR, PT, INR, aPTT, dímero D e albumina	24H
29	Valor preditivo de biomarcadores inflamatórios para o risco de pneumonia associada a AVC	Jingyi Li, Haowen Luo <i>et al</i>	Coorte retrospectivo	1.543	Idade média de 64 a 70 anos; 985H e 558M	NLR, PLR, MLR, PNI, SIRI, SII, GPS, mGPS e PI	24H
30	Relação entre os níveis séricos de YKL-40 na admissão e pneumonia associada a AVC	Guomei Shi, Wenxiu Chen <i>et al</i>	Prospectivo	511	Idade média de 68 - 74 anos; 328H e 183M	YKL-40 (CHI3L1 e HCgp-39)	24H
31	Copeptina, Procalcitonina e Marcadores Inflamatórios de Rotina – Preditores de Infecção após AVC	Félix Fluri, Nils G <i>et al</i>	Coorte prospectivo	383	Idade média de 71 - 74 anos; 221H e 162M	Copeptina, PCT, leucócitos e PCR	72H
32	Valor preditivo de citocinas combinadas com pneumonia associada a AVCI agudo de lipocalinina de neutrófilos humanos	Mingming Zhang, Xiaoqian Shi <i>et al</i>	Retrospectivo caso-controle	108	Idade média de 66 anos; 63H e 45M	interleucina 6 e HNL	24H
33	Imunodepressão celular que precede complicações infecciosas após AVC	Karl Georg Haeusler, Wolf UH Schmidt <i>et al</i>	Prospectivo coorte	70	Não comenta	linfócitos, monocitos e células T1	-
34	Valor preditivo do índice de inflamação imunológica sistêmica (SII) para pneumonia associada a AVC	Zhanhang Cui, Sai Kuang <i>et al</i>	Retrospectivo coorte	395	Idade média de 63 anos; 250H e 145M	neutrófilos, linfócitos e plaquetas	24H

Fig. 1 Fluxograma para identificação dos artigos selecionados



RESULTADOS

A Figura 1 resume o processo de seleção dos estudos. Foram realizadas pesquisas em três (3) bases de dados, sendo estas Medline via Pubmed, Lilacs via VHS e Embase via Elsevier, totalizando mil novecentos e noventa e cinco (1.995) registros com três (3), quinhentos e noventa e nove (599) e mil trezentos e noventa e três (1.393) artigos em cada respectivamente.

Após isto, os registros foram submetidos a plataforma *Rayyan*, e trezentos e cinco (305) foram excluídos por duplicação, sendo assim, mil seiscentos e noventa (1.690) registros foram selecionados para a triagem feita por dois autores (MEM e SA) de forma independente.

Na primeira triagem, realizada pela leitura dos títulos e resumos, mil e setenta e sete (1.077) artigos foram excluídos por não abordarem a relação entre pneumonia e AVCi e quinhentos e oito (508) foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão.

Os cento e cinco (105) artigos restantes foram lidos na íntegra e setenta e um (71) foram excluídos por não preencherem corretamente os critérios de inclusão previamente estabelecidos, resultando assim em trinta e quatro (34) artigos elegíveis para esta revisão sistemática.

Dos 34 artigos usados na análise, 17 são classificados como estudos prospectivos e 17 como estudos retrospectivos. O tamanho da amostra apresentou variação significativa em cada estudo, sendo a menor amostra composta de apenas 39 participantes e a maior composta por 2.802 participantes. Totalizando 18303 pacientes pós AVCi que foram avaliados em relação aos seus marcadores de imunossupressão.

Os artigos analisados foram publicados entre os anos de 2012 a 2024. Desses, pelo menos 9 avaliaram a relação entre as interleucina e a proteína C reativa, 5 interligam a via das lectinas com a relação neutrófilos/linfócitos, 2 abordam sobre a relação entre a molécula de orientação repulsiva A e a pneumonia, assim como, a mesma quantidade correlaciona esse desfecho com a relação linfócito-monócito. Pode-se inferir também que outras vias, como MHR, FAR, YKL-40, coceptina, entre outras, possuem pelo menos 1 artigo relacionando estas com o desfecho abordado no presente estudo.

As características da população variam significativamente de acordo com o estudo, assim como os marcadores de imunossupressão avaliados e o tempo pós AVC para a análise dos mesmos. Meta-análise não foi realizada devido a heterogeneidade substancial presente nos achados, estes descritos, especificamente, na Tabela 3.

Para o cálculo de risco de viés relacionado aos estudos caso-controle, o estudo de Kumar et al (2014), pontuou 7/9 pois não apresentou informações sobre a representatividade dos casos e a seleção dos controles, visto que tanto as amostras dos casos como dos controles foram coletadas de pacientes internados em um centro hospitalar, sendo um estudo de boa qualidade metodológica. O estudo de Consoli e colaboradores (2015) pontuou 7/9, uma vez que não definiu adequadamente os casos, bem como apresentou número amostral muito diferente entre os casos e os controles.

Zhong e colaboradores (2022) pontuaram 6/9, sendo que os pacientes foram recrutados de locais restritos, apresentando potencial risco de viés. Além disso, não adicionaram fator adicional importante e a taxa de não resposta entre os grupos avaliados foi diferente por conta do índice de mortalidade, o que prejudicou a realização de algumas análises. Desta forma, é considerado que este estudo possui qualidade e risco de viés moderado. O

trabalho realizado por Zhang e colegas (2024) pontuou 4/9 pois declara esclarece os métodos de seleção dos casos e controles, não avalia um segundo fator importante para o desfecho e comunica como os dados foram analisados.

Adiguzel e colaboradores (2021) desenvolveram um estudo caso-controle que pontuou 3/9 na escala aplicada, sendo um estudo considerado de baixa qualidade. Isso significa que há um risco de viés na seleção por terem sido retiradas as amostras todas de um mesmo local, tanto casos como controles, além de não definir bem os controles no estudo. Por fim, o estudo não esclarece a forma como avaliaram os casos e os controles e a taxa de resposta acabou sendo afetado por conta das mortes que ocorreram durante a pesquisa.

Em relação aos estudos de coorte, os trabalhos realizados por Zapata-Ariazza *et al* (2019), Nam *et al* (2018) e Fluri *et al* (2012), foram caracterizados como 9/9 estrelas, ou seja, pontuaram todos os critérios da escala para análise da qualidade dos estudos, apresentando baixo risco de viés. Os estudos de Molnar *et al* (2020), Hoffmann *et al* (2027), He *et al* (2020), Azurmendi *et al* (2017) e Worthmann *et al*, (2015), Haeusler *et al* (2008) pontuaram 8/9, pois não descreveram adequadamente por quem foi realizado a avaliação dos resultados. Ainda, os estudos de Huang *et al* (2022), Yan *et al* (2022), Semerano *et al* (2020), Yang *et al* (2020), Mengel *et al* (2019), Zhao *et al* (2022), Zhang e Li (2013), Cheng *et al* (2021), Shi *et al* (2021), Sol *et al* (2021), Qiu *et al* (2022), Zhao *et al* (2021), Cheng *et al* (2020) e Li *et al* (2023) não estudaram um segundo fator importante para a comparabilidade e também não informaram como os resultados foram analisados e por isso pontuaram 7/9, sendo considerados todos estudos de boa qualidade.

O trabalho de Wang e colaboradores (2020) pontuou 7/9, pois não mostrou de que forma os resultados foram avaliados e também não forneceu descrição dos motivos de mais de 10% dos pacientes não participarem de todo o estudo. Já Hasse *et al* (2022) pontuou 8/9, não pontuando apenas um dos critérios de seleção, já que não esclareceram sobre como foi selecionada a coorte não exposta. Lin *et al* (2021) pontuou 7/9, uma vez que também não demonstraram como recrutaram a coorte não exposta e não consideraram outro fator para comparabilidade. Park e colaboradores (2018) pontuaram 7/9, não pontuando apenas para o viés de seleção já que não descreveram a seleção da coorte não exposta e se foi ou não avaliada por pesquisador cego.

Quanto ao estudo de Jiang e colaboradores (2017), pontuou 6/9 pois não identifica o local de recrutamento dos pacientes expostos e por isso não foi possível dizer se os participantes não expostos foram recrutados do mesmo local ou não. Além disso, o trabalho não esclareceu quem avaliou os dados, desta forma, é considerado um estudo com qualidade e risco de viés moderado. Por fim, Cui e colaboradores (2023) pontuaram 6/9, não sendo contemplado com pontuação por conta da falta de comparabilidade com outro fator importante, por não esclarecer o tempo de acompanhamento e por não explicar como os dados foram analisados.

DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática realizada com o intuito de levantar os marcadores envolvidos no processo de imunossupressão em pacientes que desenvolvem pneumonia após um episódio de AVCi, visando, posteriormente, a possibilidade de um melhor manejo técnico à população. Nesse sentido, foram realizadas pesquisas em bases de dados e 1.995 artigos corresponderam aos critérios de busca, e, após a triagem, 34 artigos foram selecionados por abordarem a temática, nos quais, não unicamente, nos baseamos para a realização deste trabalho.

Além dos diversos marcadores inflamatórios que serão discutidos adiante, um número significativo de estudos destaca a existência de fatores de risco relevantes para o desfecho da pneumonia associada ao AVCi, sendo os mais comentados: idade avançada, sexo masculino, gravidade do AVC, disfagia e diabetes [12]. Torna-se assim, importante destacar que esses fatores agem em conjunto com os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, logo, o entendimento e identificação dos mesmos é essencial para a classificação e prognóstico destes pacientes.

Após um evento de estresse celular, como o causado pela isquemia no AVCi, o hipotálamo desencadeia a liberação do hormônio liberador da corticotrofina (CRH), que estimula a hipófise anterior a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que é transportado para as glândulas adrenais e gera a produção e liberação de cortisol e mediadores inflamatórios, como citocinas [13]. Esta resposta é crucial para que o mecanismo de defesa do organismo obtenha sucesso, porém, a resposta indevida dos agentes anti-inflamatórios ao interagirem com receptores em tecidos-alvo, incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), e exercerem uma influência inibitória sobre a secreção de ACTH e de CRH pelo pode exacerbar a reação e tornar o organismo suscetível a imunossupressão periférica e vulnerável a situações como a pneumonia [14].

Para uma compreensão mais aprofundada do mecanismo fisiopatológico, é necessário destacar o papel crucial de duas citocinas específicas atuam na regulação da resposta pró-inflamatória e anti-inflamatória: a Interleucina-6 (IL-6) e a Interleucina-10 (IL-10), respectivamente. A produção dessas citocinas é estimulada pela resposta dos leucócitos a microrganismos ao mediar as reações imunológicas. Baseado nisso, e diante das pesquisas realizadas, os estudos demonstram a relação direta entre a ampliação da quantidade de IL-6, com o aumento da proteína C reativa (PCR), outro marcador protagonista na relação AVCi/pneumonia [15].

Tão importante quanto a visualização da IL-6 e IL10, é a avaliação de ambas em conjunto com a copeptina, que é conhecida, dentre outras funções, por ser um marcador de estresse confiável para a avaliação da ativação do eixo HPA. Essa correlação é apresentada como importante preditora no desenvolvimento de diversas infecções como pneumonia, infecção do trato urinário (ITU) e podendo, inclusive, realizar a identificação precoce de pacientes de alto risco [16].

Desse modo, é possível afirmar que as vias, ao serem avaliadas como um todo, podem prever a ocorrência de pneumonia, assim como piores resultados clínicos, logo no início dos sintomas do AVCi [17,18]. A correlação pode ser vista claramente conforme descrito pelo autor Hans Worthmann, em seu estudo publicado em 2015, no qual foram coletadas amostras de soro de 56 pacientes com AVCi ou ataque isquêmico transitório (AIT) e 20

destes desenvolveram infecção pós imunossupressão. Com isso, foi possível avaliar que os níveis de IL-10, IL-6 e PCR diferem entre os pacientes com e sem infecção após AVCi, principalmente nas 6 primeiras horas seguintes ao quadro. Estes marcadores foram identificados pelo estudo como preditores independentes de infecção associada ao AVC [15].

Durante a busca, percebeu-se também que a relação neutrófilos/linfócitos (NLR) pode ser um indicador de pior prognóstico para pneumonia após AVCi, além de auxiliar na identificação de pacientes de alto risco pela associação da elevação desta a um maior risco de infecções e mortalidade em 3 meses após o AVCi [19,20]. Esta correlação é esclarecida, pelo estudo de Lanying, publicado em 2020, ao analisar a relação entre a proporção periférica de NLR e infecções após AVCi em uma amostra de 606 pacientes e resultar na associação significativa entre uma NLR elevada ($\geq 5,79$) e um maior risco desse tipo de infecção, assim como uma correlação de fatores como a idade avançada e o aumento da relação neutrófilos/linfócitos [21].

Houve preponderância também entre estudos que abordaram a relação entre a molécula de orientação repulsiva A (RGM-A) e a pneumonia associada ao AVCi. Logo, é importante contextualizar que o papel da glicoproteína de membrana RGM-A é crucial no desenvolvimento do sistema nervoso por guiar axônios para sua localização final por meio de sinais quimioatrativos, além de atuar como proteína imunorreguladora em diversas doenças inflamatórias e imunológicas. Somando-se a isso, quando interage com o receptor neogenina, acaba por regular a inflamação aguda e promover a regeneração tecidual [22].

Como pode ser visto no estudo de Jiaju Zhong, no ano de 2022, a RGM-A restaura a quimiotaxia e aumenta a fagocitose de macrófagos, enquanto inibe a migração de leucócitos polimorfonucleares. Com isso, sabe-se que a RGM-A atenua a resposta inflamatória em modelos de peritonite e lesão pulmonar aguda, inibindo a migração leucocitária e reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, facilitando então a resolução da inflamação. Atualmente, estudos revelam que o nível reduzido de RGM-A pode ser indicativo precoce para a identificação de pacientes de alto risco para o desenvolvimento pneumonia associada ao AVC [22].

Diante dos artigos selecionados, foram menos presentes, porém relevantes, as pesquisas que comentaram sobre outras vias neuroimunes que podem estar envolvidas no processo da imunossupressão relacionada com a pneumonia pós AVCi além das já comentadas anteriormente. Dentre estas investigações, destaca-se a HMGB1 (*High Mobility Group Box 1*), uma proteína nuclear presente em todas as células do corpo humano e que desempenha funções como a regulação do DNA, da resposta imune e da inflamação. Dessa forma, quando as células são danificadas ou morrem, a HMGB1 é liberada no ambiente extracelular, onde atua como um sinalizador para o sistema imunológico e desencadeia as respostas inflamatórias. Assim, esta proteína demonstra-se como um potencial biomarcador tanto na previsão precoce quanto na identificação de pacientes em risco de infecções pós-AVC [23].

Outros fatores que merecem atenção são o fibrinogênio e a albumina, ambos produzidos pelo fígado e de extrema relevância no sistema de coagulação por gerenciar os biomarcadores do estado nutricional e da inflamação, logo, a aplicação combinada dos dois fatores (FAR) é um preditor mais poderoso que ambos isolados. Para a compreensão da importância dessa associação de fatores, é vital saber que o fibrinogênio pode ser

depositado dentro e ao redor de zonas de tecido danificado, porém o mecanismo pelo qual isso acontece é incerto; existem especulações de que o fibrinogênio é um ligante para vários receptores da superfície celular, aumentando a adesão célula a célula e, durante o processo de fibrinólise, a plasmina, principal protease fibrinolítica, podem degradar as proteínas da matriz extracelular e ativar as metaloproteinases da matriz, resultando em danos nos tecidos [3].

Os estudos mostram que o nível sérico aumentado de albumina indica a presença de inflamação, o que aumenta a permeabilidade capilar e a fuga de albumina sérica, fazendo assim com que ela acumule-se em locais de inflamação. A partir dessa perspectiva é possível compreender o motivo de vários estudos revelarem que a albumina sérica baixa foi considerada um fator de alto risco para deterioração e mau prognóstico em pacientes com infecção nosocomial. Por isso, evidências crescentes de pesquisas mostraram que a relação fibrinogênio/albumina é um fator prognóstico útil e independente, podendo ser utilizada para prever a infecção pulmonar após AVC [3].

Por conseguinte, segundo o estudo de Guomei Shi, foi descoberto também que a YKL-40, uma proteína envolvida em processos inflamatórios e de reparo tecidual (também conhecida como proteína quimiotática de 40 kDa) está frequentemente correlacionada com processos inflamatórios, desenvolvimento e progressão de certas doenças. O estudo, no ano de 2021, correlacionou como valor de corte ideal do YKL-40 para discriminar a pneumonia associada ao AVCi de 206,4 ng/mL, e sua sensibilidade e especificidade correspondentes foram de 63,1% e 82,0%, respectivamente, e por isso demonstrou ter capacidade diagnóstica moderada de prever esta situação e é considerada um preditor confiável em pacientes com AVCi agudo [24].

Nossos esforços foram baseados no fato de que a resposta inflamatória aguda que acontece no organismo após o AVCi aumenta consideravelmente o risco de morte ou incapacidade em até 50% dos sobreviventes, e, que a partir desse cenário é crucial que a comunidade científica esteja atualizada sobre as vias neuroimunes envolvidas nesse processo, visando principalmente melhorar as práticas e o tratamento oferecidos pelos profissionais de saúde para esses pacientes [25].

Apesar dos estudos serem promissores, é plausível acreditar que o presente estudo possui limitações por tratar-se de uma revisão sistemática que aborda apenas pesquisas de estudos clínicos e que a temática deste artigo é inusitada no âmbito da pesquisa. Por isso, é de suma importância que futuramente sejam estudadas de forma mais aprofundada estas e outras vias neuroimunes a serem descobertas que estão envolvidas na imunossupressão periférica, correlacionando-as com a pneumonia pós-AVCi.

Em resumo, o estresse celular desencadeado pela isquemia no AVCi estimula a secreção de ACTH, o que resulta na produção de cortisol e mediadores inflamatórios. A ausência de agentes anti-inflamatórios eficazes pode exacerbá-los e gerar a imunossupressão, aumentando assim a vulnerabilidade do organismo para infecções como a pneumonia. Além dos fatores de risco, a avaliação conjunta de marcadores inflamatórios como IL-6, IL-10, PCR e copeptina, pode prever a ocorrência de pneumonia e resultados clínicos desfavoráveis. A relação

neutrófilo/linfócito (NLR), assim como outros marcadores como RGM-A, HMGB1, fibrinogênio, albumina e a proteína YKL-40 também desempenham papéis importantes na predição e diagnóstico precoce de pneumonia associada ao AVCi.

Além disso, dos artigos clínicos desta revisão sistemática, 34 artigos avaliados pela NOS, 29 representavam alta qualidade metodológica com menor risco de viés, 3 tinham um risco moderado de viés e qualidade, e apenas 2 tinham o maior risco de viés e baixa qualidade. Ademais, este estudo não contém meta-análise, devido a heterogeneidade substancial presente nos achados.

CONCLUSÃO

Os artigos destacam o papel da IL-6 e IL-10 na regulação da resposta inflamatória e anti-inflamatória dos pacientes, dando ênfase para a relação direta do aumento da IL-6 com o aumento da PCR ao comprovar-se ser um marcador positivo para ocorrência da pneumonia e seu desfecho desfavorável.

A diminuição da quantidade de RGM-A é considerada um indicativo prévio do desenvolvimento da pneumonia após o AVCi. É interessante, também, ressaltar que os estudos relatam que o aumento da NLR é um indicador de pior prognóstico em relação ao quadro, bem como é imprescindível a identificação dos fatores de risco de cada paciente, com destaque para a idade avançada (mais de 75 anos) e o sexo masculino.

Ademais, outros estudos relatam que diferentes moléculas envolvidas com processos neuroimunes estão associados no processo de imunossupressão e pneumonia pós-AVCi, com um olhar especial para a HMGB1, biomarcador em potencial na previsão precoce da pneumonia pós AVCi quanto para identificar os pacientes de alto risco de infecções (inclusive as do trato urinário). Os marcadores FAR, YKL-40, assim como níveis séricos de coceptina, também estão associados a essas complicações.

REFERÊNCIAS

1. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *Stroke*. junho de 2016;47(6).
2. Miranda M RLMCMPPMBD et al. Sociedade Brasileira de AVC. 2021. Números do AVC no Brasil e no Mundo.
3. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. outubro de 2021;20(10):795–820.
4. Kishore AK, Vail A, Chamorro A, Garau J, Hopkins SJ, Di Napoli M, et al. How Is Pneumonia Diagnosed in Clinical Stroke Research? *Stroke*. maio de 2015;46(5):1202–9.
5. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 8 de abril de 2021;7(1):25.
6. Assunção RG, Pereira WA, Abreu AG. PNEUMONIA BACTERIANA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, FISIOPATOLOGIA E AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO. *Revista de Investigação Biomédica*. 31 de julho de 2018;10(1):83.
7. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child*. 1º de agosto de 2005;90(8):837–40.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 30 de dezembro de 2022;46:1.
9. Saghazadeh A, Mahmoudi M, Dehghani Ashkezari A, Oliaie Rezaie N, Rezaei N. Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. *PLoS One*. 19 de abril de 2017;12(4):e0175437.
10. Saghazadeh A, Rezaei N. Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Autism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord*. 30 de abril de 2017;47(4):1018–29.
11. Saghazadeh A, Rezaei N. Systematic review and meta-analysis links autism and toxic metals and highlights the impact of country development status: Higher blood and erythrocyte levels for mercury and lead, and higher hair antimony, cadmium, lead, and mercury. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. outubro de 2017;79:340–68.
12. Lin G, Hu M, Song J, Xu X, Liu H, Qiu L, et al. High Fibrinogen to Albumin Ratio: A Novel Marker for Risk of Stroke-Associated Pneumonia? *Front Neurol*. 13 de janeiro de 2022;12.
13. Kumar D, Rasool R, Masoodi KZ, Bhat IA, Verma S, Saleem S. Stroke-induced Immune Depression—A Randomized Case Control Study in Kashmiri Population of North India. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. setembro de 2014;23(8):2041–6.
14. Vilela LHM, Juruena MF. Avaliação do funcionamento do eixo HPA em deprimidos por meio de medidas basais: revisão sistemática da literatura e análise das metodologias utilizadas. *J Bras Psiquiatr*. setembro de 2014;63(3):232–41.

15. Worthmann H, Tryc AB, Dirks M, Schuppner R, Brand K, Klawonn F, et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation*. 2015;12(1):13.
16. Fluri F, Morgenthaler NG, Mueller B, Christ-Crain M, Katan M. Copeptin, Procalcitonin and Routine Inflammatory Markers—Predictors of Infection after Stroke. *PLoS One*. 31 de outubro de 2012;7(10):e48309.
17. ZHANG H, LI X. Correlation between inflammatory factors and post-stroke pneumonia in diabetic patients. *Exp Ther Med*. julho de 2013;6(1):105–8.
18. Huang L, Zhang R, Ji J, Long F, Wang Y, Lu J, et al. Hypersensitive C-reactive protein-albumin ratio is associated with stroke-associated pneumonia and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Brain Behav*. 24 de julho de 2022;12(7).
19. Nam KW, Kim TJ, Lee JS, Kwon HM, Lee YS, Ko SB, et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Stroke-Associated Pneumonia. *Stroke*. agosto de 2018;49(8):1886–92.
20. Wang L, Guo W, Wang C, Yang X, Hao Z, Wu S, et al. Dynamic Change of Neutrophil to Lymphocyte Ratios and Infection in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res*. 29 de setembro de 2020;17(3):294–303.
21. He L, Wang J, Wang F, Zhang L, Zhang L, Zhao W. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the development of post-stroke infections in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol*. 1º de dezembro de 2020;20(1):328.
22. Zhong J, Liao J, Zhang R, Zhou C, Wang Z, Huang S, et al. Reduced plasma levels of RGM-A predict stroke-associated pneumonia in patients with acute ischemic stroke: A prospective clinical study. *Front Neurol*. 16 de setembro de 2022;13.
23. E Y, Deng Q, Shi G, Li Z, Liu C, Wang S, et al. The Association between High Mobility Group Box 1 and Stroke-Associated Pneumonia in Acute Ischemic Stroke Patients. *Brain Sci*. 19 de novembro de 2022;12(11):1580.
24. Shi G, Chen W, Gong P, Wang M, Zhou J, Wang X, et al. The Relationship Between Serum YKL-40 Levels on Admission and Stroke-Associated Pneumonia in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Inflamm Res*. setembro de 2021; Volume 14:4361–9.
25. Júlia Custódio. <<https://jornal.usp.br/ciencias/mortalidade-apos-avc-e-alta-em-pacientes-com-comorbidades-que-nao-fazem-fono-e-fisioterapia/>>. 2024. Mortalidade após AVC é alta em pacientes com comorbidades que não fazem fono e fisioterapia.

DECLARAÇÕES

Financiamento: Os autores declaram que nenhum fundo, subsídio ou outro apoio foi recebido durante ou para a realização deste estudo.

Interesses competitivos: Os autores não têm interesses financeiros ou não financeiros relevantes a divulgar.

Contribuições dos autores: A ideia original do artigo foi refinada pela professora Dra. Fabricia Petronilho e a realização da pesquisa bibliográfica, pesquisa e triagem dos artigos, análise de dados e redação do presente estudo foram realizadas pelas acadêmicas Maria Eduarda Lopez Mello e Scarleth Andreghetto. Todos os autores leram e aprovam o trabalho final.