



CAPÍTULO 03

NEUROINFLAMAÇÃO E RECUPERAÇÃO PÓS-AVC: BIOMARCADORES PERIFÉRICOS, PROGNÓSTICO FUNCIONAL E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

AUTORES

**Mauro de Deus Passos¹; Sérgio Bruno dos Santos Silva²; Naara Gomes da Costa³;
Joaquim Silva Jó Neto⁴; Gênesis Ribeiro Leite⁵; Matheus Castro Ramos⁶; Lis de Paula
Lacerda⁷; Fernando Vinicius de Amorim⁸; Isabella de Oliveira e Castro⁹; Laura Leme de
Araujo Rodrigues da Silva¹⁰; Bárbara Paim Pereira Barbosa¹¹**

AFILIAÇÕES E CONTATOS

¹Médico especialista em Cardiologia e Medicina de Emergência; Mestre em Ciências Médicas (PPG/CM-UnB).
Unidade de Medicina Interna, Hospital Regional de Sobradinho, Brasília, DF, Brasil. E-mail:
mauropassos@cardiol.br.

²Pós-Graduado em Medicina do Trabalho. Universidade Federal do Pará (UFPA), Pará, Brasil. E-mail:
sergiobrunod3@gmail.com.

³Bacharel em Fonoaudiologia. Centro Universitário Unifatecie (Fatecie), Brasil. E-mail: naaracgomes@gmail.com.

⁴Graduando em Fisioterapia. Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), Brasil. E-mail:
joaquimj321@gmail.com.

⁵Tecnólogo em Radiologia. Centro Federal de Educação Tecnológica do Piauí (CEFET-PI), Piauí, Brasil. E-mail:
ribeiro.genesis@gmail.com.

⁶Acadêmico do 6º ano de Medicina. Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP, Brasil. E-mail:
matheuscastroramos@gmail.com.

⁷Acadêmica de Medicina. Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasília,
DF, Brasil. E-mail: lacerdalis50@gmail.com.

⁸Médico. Faculdade ZARNS, Itumbiara, GO, Brasil. E-mail: fernando.amorim@aluno.faculdadezarns.com.br.

⁹Médica. Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Anápolis, GO, Brasil. E-mail:
dra.isabellaocastro@gmail.com.

¹⁰Médica; Pós-Graduada em Unidade de Terapia Intensiva Adulto. Universidade de Santo Amaro (UNISA) e Instituto
Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEP), São Paulo, SP, Brasil. E-mail: lauraleme@hotmail.com.

¹¹Médica. Centro Universitário Atenas, Paracatu, MG, Brasil. E-mail: barbarapaim_97@hotmail.com.





CAPÍTULO 03

NEUROINFLAMAÇÃO E RECUPERAÇÃO PÓS-AVC: BIOMARCADORES PERIFÉRICOS, PROGNÓSTICO FUNCIONAL E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

**Mauro de Deus Passos¹; Sérgio Bruno dos Santos Silva²; Naara Gomes da Costa³;
Joaquim Silva Jó Neto⁴; Gênesis Ribeiro Leite⁵; Matheus Castro Ramos⁶; Lis de
Paula Lacerda⁷; Fernando Vinicius de Amorim⁸; Isabella de Oliveira e Castro⁹;
Laura Leme de Araujo Rodrigues da Silva¹⁰; Bárbara Paim Pereira Barbosa¹¹**

¹Médico especialista em Cardiologia e Medicina de Emergência; Mestre em Ciências Médicas (PPG/CM-UnB). Unidade de Medicina Interna, Hospital Regional de Sobradinho, Brasília, DF, Brasil. E-mail: mauropassos@cardiol.br.

²Pós-Graduado em Medicina do Trabalho. Universidade Federal do Pará (UFPA), Pará, Brasil. E-mail: sergiobrunod3@gmail.com.

³Bacharel em Fonoaudiologia. Centro Universitário Unifatecie (Fatecie), Brasil. E-mail: naaragomes@gmail.com.

⁴Graduando em Fisioterapia. Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), Brasil. E-mail: joaquimj321@gmail.com.

⁵Tecnólogo em Radiologia. Centro Federal de Educação Tecnológica do Piauí (CEFET-PI), Piauí, Brasil. E-mail: ribeiro.genesis@gmail.com.

⁶Acadêmico do 6º ano de Medicina. Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP, Brasil. E-mail: matheuscastroamos@gmail.com.

⁷Acadêmica de Medicina. Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasília, DF, Brasil. E-mail: lacerdalis50@gmail.com.

⁸Médico. Faculdade ZARNS, Itumbiara, GO, Brasil. E-mail: fernando.amorim@aluno.faculdadezarns.com.br.

⁹Médica. Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Anápolis, GO, Brasil. E-mail: dra.isabellaocastro@gmail.com.

¹⁰Médica; Pós-Graduada em Unidade de Terapia Intensiva Adulto. Universidade de Santo Amaro (UNISA) e Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEP), São Paulo, SP, Brasil. E-mail: lauraleme@hotmail.com.

¹¹Médica. Centro Universitário Atenas, Paracatu, MG, Brasil. E-mail: barbarapaim_97@hotmail.com.

RESUMO

O acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico desencadeia uma resposta inflamatória que influencia a lesão aguda e a recuperação. Este capítulo teve como objetivo analisar as evidências sobre biomarcadores inflamatórios periféricos, prognóstico funcional e perspectivas terapêuticas após o AVC isquêmico. Trata-se de uma revisão integrativa, com busca na MEDLINE, via PubMed, em outubro de 2026, que incluiu revisões sistemáticas, metanálises e estudos derivados de ensaios clínicos publicados entre 2021 e 2026. Dezesesseis estudos compuseram a amostra. Índices hematológicos, como a razão neutrófilo-linfócito, e marcadores como pentraxina-3, GDF-15, neopterina, complemento C3, proteína C-reativa e índices compostos associaram-se a pior desfecho funcional, mas





II CORNEA

Congresso Regional de Neurologia e Neurociência Aplicada

com poder discriminativo moderado e heterogeneidade entre os estudos. Em pacientes submetidos à trombectomia, marcadores inflamatórios e de armadilhas extracelulares de neutrófilos também se relacionaram ao prognóstico. No campo terapêutico, imunoterapias e terapias celulares mostraram segurança, sem benefício clínico consistente, e a estimulação do nervo vago associada à reabilitação reduziu a interleucina-6. Conclui-se que os biomarcadores inflamatórios periféricos são complementos promissores à estratificação prognóstica, mas ainda exigem validação prospectiva e padronização antes de orientar terapias imunomoduladoras.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; Biomarcadores; Doenças Neuroinflamatórias; Prognóstico; Recuperação de Função Fisiológica.

ABSTRACT

Ischemic stroke triggers an inflammatory response that influences both acute injury and recovery. This chapter aimed to analyze the evidence on peripheral inflammatory biomarkers, functional prognosis and therapeutic perspectives after ischemic stroke. This is an integrative review based on a MEDLINE search via PubMed in October 2026, including systematic reviews, meta-analyses and studies derived from clinical trials published between 2021 and 2026. Sixteen studies made up the sample. Hematological indices such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio, and markers such as pentraxin-3, GDF-15, neopterin, complement C3, C-reactive protein and composite indices were associated with worse functional outcome, but with moderate discriminative power and heterogeneity across studies. In patients undergoing thrombectomy, inflammatory and neutrophil extracellular trap markers were also related to prognosis. Regarding therapy, immunotherapies and cell-based therapies were safe but showed no consistent clinical benefit, and vagus nerve stimulation combined with rehabilitation reduced interleukin-6. Peripheral inflammatory biomarkers are promising complements to prognostic stratification, but still require prospective validation and standardization before guiding immunomodulatory therapies.

Keywords: Biomarkers; Ischemic Stroke; Neuroinflammatory Diseases; Prognosis; Recovery of Function.

1 INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) está entre as principais causas de mortalidade e incapacidade no mundo, e o prognóstico precoce e preciso é decisivo para o manejo dos pacientes (Ma *et al.*, 2026). O AVC isquêmico corresponde a cerca de 87% dos casos, e a inflamação se inicia poucos minutos após a oclusão arterial, com ativação de células



EDITORA
COGNITUS



II CORNEA

Congresso Regional de Neurologia e Neurociência Aplicada

imunes e de vias de sinalização que participam tanto da lesão quanto do reparo (Xiao *et al.*, 2025). Todos os tipos de AVC envolvem uma reação inflamatória após a fase inicial, mas a relação entre esse processo e os desfechos de reabilitação permanece pouco investigada (Couch *et al.*, 2022).

A neuroinflamação tem papel central na fisiopatologia do AVC, influenciando a lesão aguda e a recuperação de longo prazo (Levinson; Pulli; Heit, 2025). Esse processo não se restringe ao encéfalo. Órgãos periféricos, como intestino, coração, pulmão e baço, interagem com o cérebro por vias circulatórias e participam da modulação da inflamação pós-isquêmica (Xie *et al.*, 2024). A resposta pós-AVC também se associa a maior risco de infecções, como pneumonia e infecção urinária (Levinson; Pulli; Heit, 2025). Essa interface entre cérebro e periferia sustenta o interesse por marcadores sanguíneos, acessíveis e de baixo custo, capazes de refletir o estado inflamatório do paciente.

A recuperação após o AVC varia muito entre os pacientes e não é totalmente explicada pelo tamanho do infarto, pela localização da lesão ou pelo sucesso do tratamento agudo (Kaewkaen, 2026). Os modelos prognósticos disponíveis têm propriedades preditivas limitadas, e os biomarcadores sanguíneos poderiam acrescentar informação aos fatores prognósticos já estabelecidos (Montellano *et al.*, 2021). Nos últimos anos, multiplicaram-se os estudos sobre índices hematológicos, proteínas de fase aguda e mediadores da imunidade inata como preditores do desfecho funcional.

No campo terapêutico, a evidência é ainda mais incerta. Ensaio clínico com colchicina, fármaco anti-inflamatório, não demonstraram redução significativa da recorrência de AVC na análise principal (Li *et al.*, 2024; Kelly *et al.*, 2024). Terapias adjuvantes voltadas para a inflamação, o edema e a disfunção da barreira hematoencefálica enfrentam barreiras importantes de translação clínica (Weiss; Ding, 2026). Esse contraste entre o volume de estudos mecanísticos e prognósticos e a escassez de terapias eficazes justifica uma síntese integrada das evidências.

Diante desse contexto, este capítulo busca responder à seguinte questão: quais são as evidências sobre a associação entre biomarcadores inflamatórios periféricos e o prognóstico funcional após o AVC isquêmico, e quais perspectivas terapêuticas dirigidas à neuroinflamação têm sido investigadas?



EDITORA
COGNITUS



Objetivo: Analisar as evidências científicas sobre neuroinflamação e recuperação pós-AVC isquêmico, considerando os biomarcadores inflamatórios periféricos, sua relação com o prognóstico funcional e as perspectivas terapêuticas, a fim de compreender seu potencial de aplicação na prática clínica.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, desenvolvida segundo as etapas propostas por Whittemore e Knafl (2005): identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação dos resultados. O processo de seleção foi relatado com base nas recomendações do PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021). A questão norteadora foi: "Quais são as evidências sobre a associação entre biomarcadores inflamatórios periféricos e o prognóstico funcional após o AVC isquêmico, e quais perspectivas terapêuticas dirigidas à neuroinflamação têm sido investigadas?".

A busca foi realizada em 19 de outubro de 2026 na MEDLINE, por meio do PubMed. A estratégia combinou descritores controlados do MeSH e termos livres com os operadores booleanos AND e OR, conforme a string: ("Stroke"[MeSH Terms] OR stroke[tiab]) AND (neuroinflammation[tiab] OR "neuroinflammatory"[tiab] OR inflammation[tiab] OR inflammatory[tiab]) AND ("Biomarkers"[MeSH Terms] OR biomarker*[tiab] OR "neutrophil-to-lymphocyte"[tiab] OR "interleukin-6"[tiab] OR "C-reactive protein"[tiab]) AND ("functional outcome"[tiab] OR "functional recovery"[tiab] OR "modified Rankin"[tiab] OR prognosis[tiab]). Foram aplicados filtros de período de publicação (2021 a 2026), estudos em humanos, idiomas (inglês, português e espanhol) e tipo de publicação (revisão sistemática, metanálise e ensaio clínico randomizado). A literatura cinzenta não foi incluída.

Foram incluídos estudos sobre AVC isquêmico que avaliassem a associação entre biomarcadores inflamatórios periféricos e desfecho funcional (por exemplo, escala de Rankin modificada) ou que testassem intervenções dirigidas à inflamação com avaliação de marcadores inflamatórios ou de desfechos funcionais. Foram excluídos estudos sobre outras condições (como doença coronariana, depressão e endarterectomia de carótida) ou sobre AVC hemorrágico, estudos sem biomarcador inflamatório periférico ou cujo



II CORNEA

Congresso Regional de Neurologia e Neurociência Aplicada

desfecho não fosse funcional (por exemplo, apenas recorrência ou depressão pós-AVC) e estudos de terapias complementares e fitoterápicas, suplementos nutricionais e condicionamento isquêmico remoto.

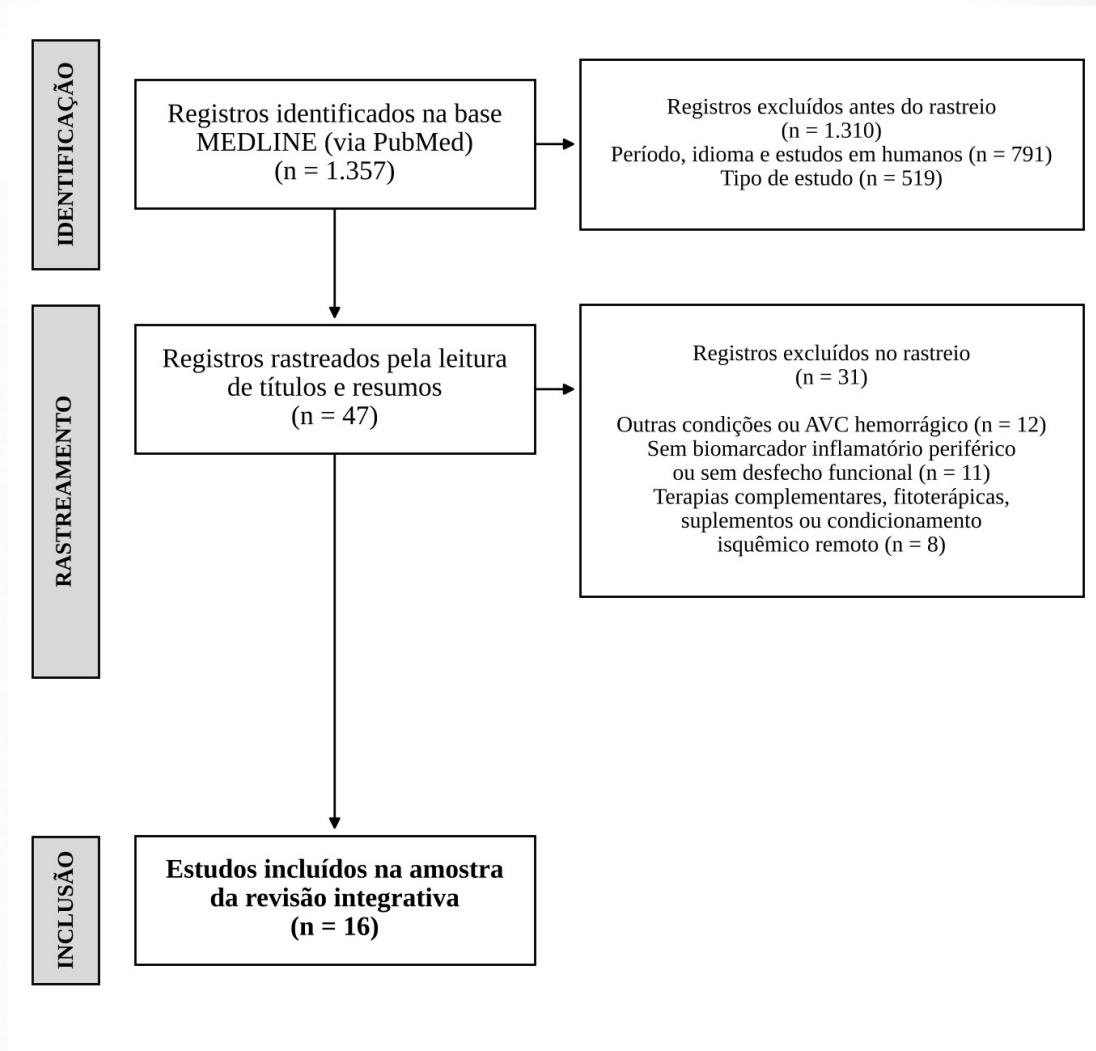
A seleção ocorreu em etapas sucessivas: identificação dos registros, exclusão pelos filtros da base, rastreamento por leitura de títulos e resumos e inclusão final. A elegibilidade foi definida a partir do resumo completo e dos metadados de cada registro, e os dados foram extraídos dessas fontes para uma tabela com autor e ano, tipo de estudo, objetivo, principais achados e contribuição para o capítulo. A avaliação crítica considerou o delineamento, o tamanho amostral, a heterogeneidade e as limitações relatadas pelos próprios autores; não foi aplicada pontuação formal por instrumento padronizado, como o AMSTAR 2. A análise foi descritiva e crítica, com agrupamento dos achados em eixos temáticos. Estudos complementares, identificados em busca específica sobre ensaios com colchicina e revisões sobre neuroinflamação no AVC, foram usados apenas para apoiar a discussão e não integram a amostra. O processo de seleção está apresentado na Figura 1.



EDITORA
COGNITUS



Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: elaborado pelos autores (2026), com base no PRISMA 2020 (Page et al., 2021).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca identificou 1.357 registros. Após a aplicação dos filtros, 47 foram rastreados pela leitura de títulos e resumos, e 16 estudos compuseram a amostra final. Todos foram indexados na MEDLINE e publicados entre 2021 e 2026. A amostra reuniu doze revisões sistemáticas (sete com metanálise, duas com síntese quantitativa exploratória e três sem metanálise), três análises prognósticas derivadas de ensaios clínicos ou de grandes coortes e um ensaio clínico randomizado de intervenção. Os estudos envolveram principalmente pacientes com AVC isquêmico agudo, incluindo



submetidos a trombectomia, e um estudo envolveu pacientes na fase crônica. A Tabela 1 sintetiza as características e os principais achados de cada estudo.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Principais achados	Contribuição para o capítulo
Paudel, Thapa e Luitel (2021)	Revisão sistemática com metanálise (8 estudos; 3.011 pacientes)	Avaliar a razão neutrófilo-linfócito (RNL) como marcador prognóstico no AVC isquêmico agudo	RNL elevada associou-se a pior desfecho funcional em 3 meses (OR 1,47) e a maior chance de hemorragia intracraniana sintomática	Sustenta a RNL como marcador acessível e de baixo custo
Ma <i>et al.</i> (2026)	Revisão sistemática com metanálise (21 estudos; 7.520 pacientes)	Comparar RNL e índice de imunoinflamação sistêmica (SII) na predição do desfecho em 3 meses	RNL com AUC de 0,71 e associação significativa com mau desfecho (OR 1,26); SII com AUC de 0,68, sem associação significativa, porém mais estável entre subgrupos	Compara índices hematológicos e mostra desempenho discriminativo moderado
Lin <i>et al.</i> (2026)	Revisão sistemática com metanálise	Avaliar a razão neutrófilo/HDL-colesterol (NHR) e o prognóstico no AVC isquêmico agudo	NHR elevada associou-se a desfechos adversos (OR 1,89), com heterogeneidade alta e AUC agrupada de 0,63	Mostra marcador inflamatório-metabólico com poder preditivo limitado
Cai, Zhong e Liang (2026)	Revisão sistemática com síntese quantitativa exploratória (3 estudos; 1.161 pacientes)	Avaliar o índice CALLY (PCR, albumina e linfócitos) e o desfecho funcional	Índice CALLY mais alto associou-se a menor risco de mau desfecho (OR 0,766); evidência preliminar, de três estudos retrospectivos chineses	Integra inflamação, nutrição e imunidade em um índice composto
Zhu <i>et al.</i> (2025)	Metanálise	Examinar a associação entre pentraxina-3 (PTX-3) na admissão e o desfecho funcional	PTX-3 elevada associou-se a maior risco de mau desfecho (OR 2,06), sem heterogeneidade significativa	Aponta marcador da imunidade inata com associação consistente
Wu <i>et al.</i> (2024)	Revisão sistemática com metanálise (10 estudos; 4.231 pacientes)	Avaliar o fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) e o desfecho funcional	GDF-15 elevado associou-se a mau desfecho em 3 meses (OR 2,60)	Reforça marcadores de estresse celular e inflamação
Meng e Cao (2021)	Revisão sistemática com metanálise	Avaliar o papel prognóstico da neopterina sérica	Neopterina mais alta no AVC, correlacionada com PCR-us, NIHSS e volume do infarto, e associada a pior prognóstico	Relaciona ativação imune à gravidade e ao desfecho
Soldozy <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática com metanálise	Identificar biomarcadores séricos preditores do desfecho em longo prazo	PCR, albumina, copeptina e D-dímero associaram-se ao desfecho após 30 dias; S100β não	Apoia a combinação de biomarcadores séricos e de imagem
Montellano <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática	Identificar biomarcadores sanguíneos prognósticos com valor incremental	Peptídeos natriuréticos e marcadores de inflamação, aterogênese e estresse foram os mais promissores; falhas metodológicas foram frequentes	Discute o valor incremental e a qualidade metodológica
Rodrigues <i>et al.</i> (2025)	Revisão sistemática (86 estudos)	Identificar biomarcadores prognósticos no AVC tratado com trombectomia mecânica	PCR, RNL, adenosina deaminase, enolase neuroespecífica e MMP-9 associaram-se a pior desfecho funcional, mortalidade e complicações	Estende os achados ao contexto da reperfusão endovascular
Yang <i>et al.</i> (2021)	Análise prospectiva de coorte multicêntrica derivada de ensaio	Investigar o complemento C3 sérico e os desfechos após AVC isquêmico	C3 elevado associou-se a maior risco de desfecho adverso em 3 meses (OR 1,30) e melhorou a predição de risco	Evidencia a via do complemento como marcador prognóstico



Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Principais achados	Contribuição para o capítulo
	clínico			
Couch <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática (11 estudos; 1.773 pacientes)	Mapear biomarcadores inflamatórios e desfechos de reabilitação	IL-6, PCR, IL-1 α , TNF- α e sICAM-1 foram os mais estudados; evidência preliminar sobre inflamação, recuperação funcional e efeito da reabilitação	Conecta inflamação à reabilitação e aponta lacunas
Cera e Krzyściak (2026)	Revisão sistemática com metanálise exploratória	Avaliar imunoterapias diretas e estratégias regenerativas celulares no AVC isquêmico	Perfis de segurança aceitáveis em estudos iniciais, sem evidência suficiente de benefício clínico consistente	Sintetiza as perspectivas terapêuticas imunomoduladoras
S Moustafa <i>et al.</i> (2026)	Ensaio clínico randomizado (78 pacientes crônicos)	Avaliar a estimulação transauricular do nervo vago sobre BDNF, IL-6 e desempenho motor	Melhora significativa de BDNF, IL-6 e destreza manual no grupo experimental; sem diferença na espasticidade	Exemplo de neuromodulação associada à reabilitação com efeito inflamatório
Barakzie <i>et al.</i> (2025)	Subestudo de ensaio clínico randomizado (198 pacientes)	Investigar marcadores de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) e desfechos após trombectomia	Histona-DNA e CitH3 associaram-se a tamanho do infarto, NIHSS e desfecho de forma dependente do momento e do uso de heparina	Introduz a tromboinflamação mediada por neutrófilos
Chu e Wang (2024)	Estudo prognóstico com coortes de derivação e validação (4.801 pacientes)	Avaliar o escore de inflamação sistêmica (SIS) no prognóstico funcional	SIS elevado associou-se a mRS > 2 em 3 meses; nomograma com AUC de 0,70	Mostra a aplicabilidade de escores simples à beira do leito

Fonte: elaborado pelos autores (2026), com dados da MEDLINE.

A Tabela 1 mostra o predomínio de revisões sistemáticas centradas em marcadores sanguíneos de fácil obtenção, com menor número de estudos dedicados às terapias. Os achados foram organizados em três eixos: índices hematológicos de inflamação; mediadores inflamatórios e da imunidade inata; e perspectivas terapêuticas.

3.1 Índices hematológicos e escores compostos de inflamação sistêmica

Os índices derivados do hemograma foram os biomarcadores mais estudados. A razão neutrófilo-linfócito (RNL) elevada associou-se a pior desfecho funcional em três meses e a maior risco de hemorragia intracraniana sintomática, o que levou os autores a defini-la como marcador barato e disponível, especialmente em contextos de poucos recursos (Paudel; Thapa; Luitel, 2021). A comparação com o índice de imunoinflamação sistêmica (SII), em uma metanálise maior, confirmou a associação da RNL com mau desfecho. O poder discriminativo, porém, foi apenas moderado (AUC de 0,71), e o SII mostrou desempenho semelhante e mais estável entre subgrupos, sem associação significativa na análise agrupada (Ma *et al.*, 2026).

Os escores que combinam inflamação com estado nutricional ou metabólico seguem a mesma lógica. A razão neutrófilo/HDL-colesterol associou-se a desfechos





adversos, mas com AUC agrupada de 0,63 e alta heterogeneidade (Lin *et al.*, 2026). O índice CALLY, que integra proteína C-reativa, albumina e linfócitos, mostrou efeito protetor quando elevado, mas com base em apenas três estudos retrospectivos de um único país (Cai; Zhong; Liang, 2026). O escore de inflamação sistêmica, aplicado a mais de 4.800 pacientes não submetidos à reperfusão, compôs um nomograma com discriminação modesta (Chu; Wang, 2024).

Em conjunto, esses estudos indicam que a inflamação sistêmica medida por índices simples carrega informação prognóstica real, mas insuficiente para decisões individuais quando usada isoladamente. Essa interpretação é coerente com revisões que descrevem a resposta inflamatória pós-AVC como um processo dinâmico, iniciado em minutos e que envolve a mobilização de células imunes periféricas (Xiao *et al.*, 2025; Xie *et al.*, 2024). Assim, uma medida pontual do hemograma reflete apenas um momento de uma resposta que evolui no tempo. As divergências entre os estudos, como a diferença entre RNL e SII conforme o tratamento e a etnia (Ma *et al.*, 2026), sugerem que o momento da coleta, a terapia de reperfusão e as características populacionais modificam o valor desses marcadores.

3.2 Mediadores inflamatórios, imunidade inata e tromboinflamação

Um segundo grupo de estudos avaliou proteínas e mediadores ligados à imunidade inata. A pentraxina-3 na admissão associou-se a risco cerca de duas vezes maior de mau desfecho, de forma consistente entre os estudos (Zhu *et al.*, 2025). O GDF-15, citocina ligada ao estresse celular e à inflamação, teve associação semelhante, com risco de mau desfecho em três meses aumentado em 2,6 vezes (Wu *et al.*, 2024). A neopterina sérica correlacionou-se com a proteína C-reativa ultrasensível, a gravidade neurológica e o volume do infarto (Meng; Cao, 2021). Já o complemento C3 associou-se a desfechos adversos e melhorou a reclassificação de risco quando acrescentado aos fatores convencionais (Yang *et al.*, 2021).

As revisões amplas ajudam a situar esses achados. Uma metanálise de biomarcadores séricos de longo prazo identificou a proteína C-reativa, a albumina, a copeptina e o D-dímero como associados ao desfecho após 30 dias (Soldozy *et al.*, 2022). Outra revisão destacou os marcadores de inflamação entre os mais promissores, mas





apontou falhas metodológicas frequentes e heterogeneidade que impediu a metanálise (Montellano *et al.*, 2021). No contexto da trombectomia mecânica, proteína C-reativa, RNL, adenosina deaminase, enolase neuroespecífica e metaloproteinase-9 associaram-se a pior desfecho funcional, mortalidade e complicações (Rodrigues *et al.*, 2025).

Os marcadores de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) acrescentam a dimensão da tromboinflamação. Em pacientes do ensaio MR CLEAN-MED, a citrulina-histona H3 basal associou-se a maior gravidade neurológica após a trombectomia, e os níveis de histona-DNA tiveram associações distintas conforme o uso de heparina (Barakzie *et al.*, 2025). Esse resultado dialoga com a descrição da tromboinflamação como interação entre ativação plaquetária e células imunes que agrava o ambiente isquêmico (Levinson; Pulli; Heit, 2025). Também sugere que o efeito prognóstico de um marcador pode depender da terapia concomitante, uma fonte de divergência pouco explorada nos estudos observacionais.

Do ponto de vista da recuperação, a revisão de Couch *et al.* (2022) mostrou que interleucina-6, proteína C-reativa, interleucina-1 α , TNF- α e sICAM-1 têm sido relacionados a escalas funcionais, como a de Rankin modificada e a Medida de Independência Funcional. A evidência sobre o papel da inflamação na recuperação e sobre o efeito da reabilitação nos marcadores, no entanto, ainda é preliminar. Isso converge com a proposta de que a recuperação seja entendida como um processo dependente da fase e biologicamente estratificado, no qual sinais inflamatórios, metabólicos e de plasticidade poderiam definir endotipos de recuperação (Kaewkaen, 2026).

3.3 Perspectivas terapêuticas dirigidas à neuroinflamação

A evidência terapêutica da amostra é mais limitada. Uma revisão sistemática com metanálise exploratória sobre imunoterapias diretas e estratégias regenerativas celulares concluiu que essas intervenções têm perfis de segurança aceitáveis em estudos iniciais, mas não há evidência suficiente de benefício clínico consistente, e os ensaios disponíveis podem ter poder insuficiente para detectar efeitos moderados (Cera; Krzyściak, 2026). Os autores recomendam ensaios orientados por mecanismos, com desfechos padronizados, estratificação por biomarcadores e janelas terapêuticas otimizadas.





Os ensaios com colchicina ilustram esse desafio. No CHANCE-3, com mais de 8.000 pacientes com AVC isquêmico não cardioembólico e proteína C-reativa ultrasensível de 2 mg/L ou mais, a colchicina não reduziu o risco de novo AVC em 90 dias (Li *et al.*, 2024). No CONVINCe, o tratamento prolongado também não teve benefício estatisticamente significativo na análise principal, embora tenha reduzido a proteína C-reativa ao longo do seguimento (Kelly *et al.*, 2024). Esses ensaios avaliaram recorrência vascular, e não recuperação funcional, mas mostram que a redução de um marcador inflamatório não se traduziu automaticamente em benefício clínico. Isso reforça a necessidade de identificar quais vias inflamatórias são de fato modificáveis.

No campo da reabilitação, um ensaio clínico randomizado com 78 pacientes na fase crônica mostrou que a estimulação transauricular do nervo vago, associada à reabilitação convencional, melhorou o fator neurotrófico derivado do cérebro, reduziu a interleucina-6 e aumentou a destreza manual, sem efeito sobre a espasticidade (S Moustafa *et al.*, 2026). Revisões sobre terapias adjuvantes também apontam a neuromodulação, a inibição de TNF- α , IL-6 e metaloproteinases, a hipotermia e a inibição de SUR1 entre as estratégias em investigação, mas destacam riscos como imunossupressão sistêmica, infecções e janelas terapêuticas estreitas (Weiss; Ding, 2026).

3.4 Implicações, limitações e lacunas

Os achados têm implicações práticas. Marcadores como a RNL e a proteína C-reativa são obtidos rotineiramente e poderiam ser incorporados à estratificação de risco sem custo adicional, sobretudo em serviços com recursos limitados (Paudel; Thapa; Luitel, 2021; Ma *et al.*, 2026). Contudo, o desempenho discriminativo moderado, a heterogeneidade dos pontos de corte e a falta de validação prospectiva em populações diversas, apontados por vários estudos (Lin *et al.*, 2026; Cai; Zhong; Liang, 2026; Zhu *et al.*, 2025), indicam que esses biomarcadores devem complementar, e não substituir, os preditores clínicos e de imagem (Soldozy *et al.*, 2022).

Entre as limitações dos estudos incluídos, destacam-se o predomínio de delineamentos observacionais retrospectivos, a concentração de parte das evidências em populações asiáticas, a variação nos momentos de coleta e nas definições de mau desfecho e a escassez de ensaios que testem se a modulação de um biomarcador melhora a





recuperação funcional. Persistem lacunas sobre a dinâmica temporal dos marcadores, sua relação com a reabilitação e seu uso para selecionar pacientes para terapias imunomoduladoras, uma direção já proposta pela literatura recente (Cera; Krzyściak, 2026; Kaewkaen, 2026).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a neuroinflamação participa de forma relevante do prognóstico funcional após o AVC isquêmico e que biomarcadores inflamatórios periféricos, como a razão neutrófilo-linfócito, a pentraxina-3, o GDF-15, a neopterina, o complemento C3, a proteína C-reativa e os índices compostos, associam-se de modo consistente a pior desfecho. Seu poder discriminativo isolado, porém, é moderado. No campo terapêutico, imunoterapias e terapias celulares mostram segurança sem benefício clínico comprovado, e a neuromodulação associada à reabilitação surge como perspectiva promissora, ainda baseada em estudos pequenos.

Esses resultados contribuem para a prática ao indicar que marcadores acessíveis podem complementar a avaliação prognóstica e orientar o seguimento e a intensidade da reabilitação. Como limitações desta revisão, destacam-se a busca em uma única base, a restrição a determinados delineamentos e a extração de dados a partir dos resumos. Recomenda-se que futuras pesquisas validem prospectivamente painéis de biomarcadores em populações diversas, incluindo a brasileira, avaliem sua dinâmica temporal e testem terapias imunomoduladoras com seleção de pacientes guiada por biomarcadores e desfechos funcionais.

REFERÊNCIAS

BARAKZIE, Aarazo *et al.* Association of NETs markers with clinical and radiological outcomes in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: does heparin treatment modify this? **Translational Stroke Research**, v. 16, n. 6, p. 1985-1995, 2025. DOI: 10.1007/s12975-025-01362-0.

CAI, Zongyu; ZHONG, Shihuan; LIANG, Yifan. Prognostic value of the CALLY index for functional outcomes in acute ischemic stroke: a systematic review and exploratory quantitative synthesis. **Frontiers in Neurology**, v. 17, p. 1849476, 2026. DOI: 10.3389/fneur.2026.1849476.

CERA, Júlia; KRZYŚCIAK, Wirginia. Targeting neuroinflammation in adult ischemic stroke: direct immunotherapy, regenerative cell-based strategies, and translational





challenges: a systematic review with exploratory meta-analysis. **Molecular Neurobiology**, v. 63, n. 1, p. 703, 2026. DOI: 10.1007/s12035-026-05980-z.

CHU, Min; WANG, Daosheng. The systemic inflammation score is a prognostic factor for patients with ischemic stroke who have not undergone intravenous thrombolysis or endovascular thrombectomy therapy. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 239, p. 108220, 2024. DOI: 10.1016/j.clineuro.2024.108220.

COUCH, Christine *et al.* State of the science in inflammation and stroke recovery: a systematic review. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 65, n. 2, p. 101546, 2022. DOI: 10.1016/j.rehab.2021.101546.

KAEWKAEN, Pratchaya. From neuroinflammation to precision stroke recovery: a phase-specific immune-metabolic framework. **Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)**, v. 31, n. 8, p. 54110, 2026. DOI: 10.31083/FBL54110.

KELLY, Peter *et al.* Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 404, n. 10448, p. 125-133, 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00968-1.

LEVINSON, Simon; PULLI, Benjamin; HEIT, Jeremy J. Neuroinflammation and acute ischemic stroke: impact on translational research and clinical care. **Frontiers in Surgery**, v. 12, p. 1501359, 2025. DOI: 10.3389/fsurg.2025.1501359.

LI, Jiejie *et al.* Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3): multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. **BMJ**, v. 385, p. e079061, 2024. DOI: 10.1136/bmj-2023-079061.

LIN, Hongyu *et al.* Neutrophil to high-density lipoprotein cholesterol ratio and prognosis in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **BMC Neurology**, v. 26, n. 1, p. 578, 2026. DOI: 10.1186/s12883-026-05110-1.

MA, Xuan *et al.* Comparison of the predictive performance of systemic immune-inflammation index and neutrophil-to-lymphocyte ratio for three-month poor functional outcome in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Medicine**, v. 58, n. 1, p. 2612820, 2026. DOI: 10.1080/07853890.2026.2612820.

MENG, Lin-Lie; CAO, Li. Serum neopterin levels and their role in the prognosis of patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 92, p. 55-60, 2021. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.07.033.

MONTELLANO, Felipe A. *et al.* Role of blood-based biomarkers in ischemic stroke prognosis: a systematic review. **Stroke**, v. 52, n. 2, p. 543-551, 2021. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029232.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.





PAUDEL, Subodh Sharma; THAPA, Bikram; LUITEL, Ritesh. Neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Nepal Health Research Council**, v. 18, n. 4, p. 573-579, 2021. DOI: 10.33314/jnhrc.v18i4.3143.

RODRIGUES, Rodrigo Fellipe *et al.* Prognostic biomarkers in ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy: a systematic review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 83, n. 10, p. 1-7, 2025. DOI: 10.1055/s-0045-1812301.

S MOUSTAFA, Engy BadrEldin *et al.* Plasticity biomarkers, interleukin 6, and motor performance responses to trans-auricular vagus nerve stimulation post-stroke: a randomized controlled trial. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 105, n. 6, p. 479-485, 2026. DOI: 10.1097/PHM.0000000000002878.

SOLDOZY, Sauson *et al.* Biomarkers predictive of long-term outcome after ischemic stroke: a meta-analysis. **World Neurosurgery**, v. 163, p. e1-e42, 2022. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.10.157.

WEISS, Alexander; DING, Yuchuan. Beyond reperfusion: adjunctive therapies targeting inflammation, edema, and blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke. **Cerebrovascular Diseases**, v. 55, n. 2, p. 292-301, 2026. DOI: 10.1159/000547092.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

WU, Yulang *et al.* Circulating level of growth-differentiation factor 15 and the functional outcome after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Head & Face Medicine**, v. 20, n. 1, p. 72, 2024. DOI: 10.1186/s13005-024-00476-4.

XIAO, Liangyi *et al.* The role of inflammation in ischemic stroke: from biomarker to treatment. **Frontiers in Immunology**, v. 16, p. 1608353, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1608353.

XIE, Ling *et al.* Mechanisms of inflammation after ischemic stroke in brain-peripheral crosstalk. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 17, p. 1400808, 2024. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1400808.

YANG, Pinni *et al.* Increased serum complement C3 levels are associated with adverse clinical outcomes after ischemic stroke. **Stroke**, v. 52, n. 3, p. 868-877, 2021. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031715.

ZHU, Yanrong *et al.* The association between serum pentraxin-3 level at admission and the functional outcome of patients after acute ischemic stroke: a meta-analysis. **Balkan Medical Journal**, v. 42, n. 3, p. 201-211, 2025. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2025.2025-1-36.

