UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - CAMPUS DE CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIAS E SAÚDE - DOUTORADO

RODRIGO JULIANO GRIGNET

RELAÇÃO DOS BIOMARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS E NEUROTRÓFICOS NO STATUS COGNITIVO, PERCEPÇÃO DOLOROSA E DANO CELULAR NA FASE SUBAGUDA PÓS-AVCi

CASCAVEL - PR
Outubro / 2024

RODRIGO JULIANO GRIGNET

RELAÇÃO DOS BIOMARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS E NEUROTRÓFICOS NO STATUS COGNITIVO, PERCEPÇÃO DOLOROSA E DANO CELULAR NA FASE SUBAGUDA PÓS-AVCi

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Saúde - Doutorado, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Biociências e Saúde.

Área de concentração: Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde.

ORIENTADORA: Prof.ª. Dra. Rose Meire Costa
COORIENTADORA: Prof.ª Dra. Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro

CASCAVEL - PR
Outubro / 2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Grignet, Rodrigo Juliano
Relação dos Biomarcadores pró-inflamatórios e neurotróficos no status cognitivo, percepação dolorosa e dano celular na fase subaguda pós-AVCi / Rodrigo Juliano Grignet; orientadora Rose Meire Costa; coorientadora Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro. -- Cascavel, 2024.
137 p.

Tese (Doutorado Campus de Cascavel) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em BioCiências e Saúde, 2024.

1. biomoléculas. 2. receptores. 3. espasticidade. 4. cognição. I. Costa, Rose Meire , orient. II. Chasko Ribeiro, Lucinéia de Fátima , coorient. III. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

unioeste
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Reitoria
CNPJ 78.680.337/0001-84
Rua Universitária, 1619, Jardim Universitário
Tel.: (45) 3220-3000 - www.unioeste.br
CEP: 85819-110 - Cx. P.: 701
Cascavel - PARANÁ

PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO

RODRIGO JULIANO GRIGNET

Relação de biomarcadores pró-inflamatórios e neurotróficos no status cognitivo, percepção dolorosa e dano celular na fase subaguda pós-AVCi

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Saúde em cumprimento parcial aos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biociências e saúde, área de concentração Biologia, processo saúde-doença e políticas de saúde, linha de pesquisa Fatores que influenciam a morfofisiologia orgânica, APROVADO(A) pela seguinte banca examinadora:

gov.br Documento assinado digitalmente
ROSE MEIRE COSTA
Data: 21/10/2024 18:18:51-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Orientador(a) - Rose Meire Costa
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

gov.br Documento assinado digitalmente
CARLOS AUGUSTO NASSAR
Data: 16/10/2024 17:48:43-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Carlos Augusto Nassar
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

gov.br Documento assinado digitalmente
GLADSON RICARDO FLOR BERTOLINI
Data: 21/10/2024 18:37:27-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Gladson Ricardo Flor Bertolini
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus de Cascavel (UNIOESTE)

gov.br Documento assinado digitalmente
JEAN FRANCIESCO VETTORAZZI
Data: 16/10/2024 17:43:19-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Jean Franciesco Vettorazzi
Universidade Federal da Integração Latino-Americana (Unila)

Maria Elisa Peichoto
Instituto Nacional de Medicina Tropical (INMeT)

Cascavel, 16 de outubro de 2024

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à verdadeira jornada de superação feita por meus pais, que, com sacrifício e amor, tornaram tudo possível. Foram resilientes e abnegados por toda a vida e, por seu exemplo, me permitiram chegar até aqui. Embora não tenham tido a oportunidade de seguirem seus próprios estudos na juventude devido às demandas do trabalho árduo e à responsabilidade de cuidar dos filhos, sua força, dedicação e retidão foram e sempre serão a maior lição de vida que carrego comigo. Vocês me ensinaram que a verdadeira grandeza não está nos diplomas, mas no caráter forjado pelo esforço diário e pelo amor incondicional. O sacrifício de outrora de vocês se reflete hoje, e esta tese é o desfecho de todos os anos de trabalho e renúncia que vocês fizeram por seus filhos.

À minha querida Rosane, esposa e melhor amiga que me escolheu para cuidarmos do futuro de duas crianças, cuja presença foi essencial ao longo de todo este percurso. Nos momentos de dúvida e cansaço, você esteve ao meu lado, oferecendo apoio incondicional, paciência e encorajamento, apontando para que lado caminhar e, muitas vezes, para que lado não ir. Sua capacidade de compreender e compartilhar tanto os desafios da vida acadêmica, quanto os compromissos do dia a dia foi a base sobre a qual construí cada etapa desta empreitada. Sem seu auxílio constante, esta realização não seria possível, nem sequer pensada.

Aos meus filhos, que são a razão pela qual persisti e me dediquei, mesmo nos dias mais exaustivos de trabalho: Juliann e Otávio, que este caminho trilhado por mim tenha algum significado quando a maturidade chegar às suas consciências, e assim servir como exemplo de que o esforço, a constância e a dedicação abrem portas para realizações duradouras. Vocês serão eternamente o melhor de mim, estive e estarei sempre atento às suas necessidades, persistirei vigilante enquanto me for permitido. Sigam sempre adiante com confiança e determinação para o futuro que os aguarda; ele será pleno de realizações.

A todos vocês, dedico este trabalho com profundo respeito, admiração e amor, pois não se trata de um marco pessoal, mas sim de uma celebração do apoio e dos valores que todos vocês me ensinaram ao longo desta jornada.

AGRADECIMENTOS

Aos profissionais e instituições que possibilitaram a concretização desta pesquisa, manifesto minha profunda gratidão:

À professora Drª Maria Cláudia Gross, cujo discernimento foi decisivo no momento crítico do desenvolvimento da pesquisa e na formulação da ideia inicial desta tese. Sua orientação foi fundamental para a fundamentação teórica e constituiu a base sobre a qual toda a pesquisa se sustentou, além de contribuir diretamente na construção dos dados laboratoriais.

Ao professor Dr. Jean Franciesco Vettorazzi cuja disponibilidade e habilidades se destacaram na condução da leitura e interpretação dos dados das biomoléculas. Sua atenção aos detalhes foi imprescindível para assegurar a precisão dos resultados, foi literalmente um presente providencial que o destino nos presenteou.

Ao professor Dr. Robson Zazula, que contribuiu generosa e voluntariamente para o projeto ao fornecer os recursos financeiros necessários para a realização das análises laboratoriais, viabilizando uma parte fundamental das leituras dos biomarcadores e, assim, permitindo o andamento do projeto.

À mestranda Taiane Nogueira, pela execução das leituras de microscopia e por todo o processo metodológico envolvido, sua paciência e disponibilidade foram essenciais para esta fase do projeto.

Agradeço, igualmente, à Unioeste, ao Laboratório de Biologia Estrutural e Funcional, ao Laboratório de Pesquisa em Ciências Médicas (LCPM) da Unila, à Prefeitura Municipal de Foz do Iguaçu (PMFI), Secretaria de Saúde, cujo apoio institucional e infraestrutural foram essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa. Sem o suporte oferecido por essas entidades, que colaboraram de maneira sinérgica, a realização deste trabalho não teria sido possível.

Gostaria de destacar a professora Drª Ana Tereza Bittencourt Guimarães, que, mesmo diante de percalços devastadores e imponderáveis que cruzaram seu caminho, manteve um senso de dever e resiliência que poucas vezes observei entre pares. Minha mais sincera admiração a ela.

Por fim, rendo os merecidos agradecimentos à minha orientadora, professora Drª Rose Meire Costa, e à minha coorientadora, professora Drª Lucineia de Fátima Chasko Ribeiro, que me acolheram em um grupo de pesquisa extremamente

complexo e multifacetado, conduzido com seriedade e diligência. Agradeço por me permitirem desenvolver esta tese com total liberdade na construção de conceitos, estruturação da pesquisa e execução das diversas etapas. Mesmo diante do cotidiano assoberbado de um docente pesquisador, elas nunca deixaram de responder às minhas inquietudes e dúvidas durante o processo. Por essa razão, minha gratidão não pode ser dimensionada, apenas expressa na mesma proporção. Muito obrigado.

EPÍGRAFE

“Embora o corpo envelheça e se fragilize, a busca por entender suas dores e fraquezas é o que nos faz verdadeiramente humanos. É no conhecimento que encontramos a esperança para os que sofrem”.

Viktor Frankl

RESUMO

O acidente vascular cerebral é a segunda principal causa de óbitos no mundo entre as doenças crônico-degenerativas, com os sobreviventes podendo apresentar alterações somatossensoriais, cognitivas e executivas, além de espasticidade persistente e dor. A neuroinflamação decorrente da doença parece estar correlacionada com a formação de micronúcleos no sistema nervoso, estruturas comuns em cânceres, doenças neurodegenerativas e outras condições relacionadas ao envelhecimento, indicando instabilidade genômica e estresse celular. Por outro lado, biomoléculas como o fator de necrose tumoral alfa e o fator neurotrófico derivado do cérebro estão relacionados à doença em suas diversas fases. Além disso, fatores como obesidade, pressão arterial elevada e uso de polifarmácia influenciam o quadro geral do paciente e sua recuperação funcional. O objetivo deste estudo foi relacionar o acidente vascular isquêmico à instabilidade genômica, aos biomarcadores e aos aspectos neurocognitivos associados à dor, polifarmácia, pressão arterial e massa corporal. A metodologia incluiu a coleta de dados sociodemográficos, antropométricos, hemodinâmicos e biológicos. A amostra final foi composta por 56 indivíduos de ambos os sexos, divididos em dois grupos: um com 33 participantes acometidos pela doença na fase subaguda, com um intervalo médio de 43 dias desde o evento, e que não estavam em tratamento fisioterapêutico ambulatorial no momento da coleta; e um grupo controle de 23 indivíduos na mesma faixa etária. Os questionários do Mini-exame do Estado Mental e de McGill para dor foram aplicados, e a escala modificada de Ashworth foi utilizada para aferir a espasticidade. O sangue coletado foi processado para a detecção das biomoléculas pelo método ELISA, e a contagem da frequência de micronúcleos por meio das técnicas de esfregaço e cultura. As variáveis quantitativas foram avaliadas pelos testes de Shapiro-Wilk e homocedasticidade. As que atenderam aos pressupostos foram comparadas pelo Teste-t, enquanto as demais foram comparadas entre os grupos pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney-U, com nível de significância de 0,05. A análise de partição de variância foi aplicada, baseada em análise de redundância parcial, para testar o efeito de cada matriz de variáveis independentes, e os resultados foram interpretados em conjunto. Todas as análises foram realizadas utilizando o software R Core Team, 2021. Os resultados mostraram dados estatisticamente significativos em várias dimensões avaliadas entre os grupos da amostra, destacando-se o grupo com a patologia. Foram observadas a presença de micronúcleos em esfregaço (p-valor: 0,0003), cultura de micronúcleos (p-valor: 0,0133), pressão arterial sistólica elevada (p-valor: 0,0047), pressão arterial diastólica (p-valor: 0,0149), espasticidade (p-valor: < 0,0001), déficit cognitivo (p-valor: 0,0005) e polifarmácia (p-valor: < 0,0001). A partição de variância revelou que a multifatorialidade do AVC isquêmico impactou significativamente o status funcional dos pacientes em 73%. Observou-se uma relação entre o dano genético, as repercussões cognitivas e o quadro doloroso persistente, sugerindo que o AVC isquêmico compromete de maneira abrangente as dimensões funcionais, cognitivas e a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Embora os dados apontem para essa associação, são necessárias investigações adicionais para determinar se outros fatores, além do dano genético *per se*, associados à idade avançada, contribuem para a magnitude desse efeito. Essa complexidade torna a questão multifatorial ainda mais desafiadora.

Palavras-chave: micronúcleos; biomoléculas; receptores; espasticidade; cognição.

RELATIONSHIP OF PRO-INFLAMMATORY AND NEUROTROPHIC BIOMARKERS IN COGNITIVE STATUS, PAIN PERCEPTION AND CELLULAR DAMAGE IN THE SUBACUTE PHASE POST ISCHEMIC STROKE

ABSTRACT: Stroke is the second leading cause of death worldwide among chronic degenerative diseases, and survivors may experience somatosensory, cognitive and executive changes, as well as persistent spasticity and pain. Neuroinflammation resulting from the disease appears to be correlated with the formation of micronuclei in the nervous system, structures common in cancers, neurodegenerative diseases and other conditions related to aging, indicating genomic instability and cellular stress. On the other hand, biomolecules such as tumor necrosis factor alpha and brain-derived neurotrophic factor are related to the disease in its various phases. In addition, factors such as obesity, high blood pressure and polypharmacy use influence the patient's overall condition and functional recovery. The aim of this study was to relate ischemic stroke to genomic instability, biomarkers and neurocognitive aspects associated with pain, polypharmacy, blood pressure and body mass. The methodology included the collection of sociodemographic, anthropometric, hemodynamic and biological data. The final sample consisted of 56 individuals of both sexes, divided into two groups: one with 33 participants affected by the disease in the subacute phase with a mean interval of 43 days since the event, and who were not undergoing outpatient physiotherapy treatment at the time of collection; and a control group of 23 individuals in the same age group. The Mini-Mental State Examination and McGill pain questionnaires were applied and the modified Ashworth scale was used to assess spasticity. The collected blood was processed for detection of biomolecules by the ELISA method and counting of the frequency of micronuclei by means of smear and culture techniques. Quantitative variables were evaluated by the Shapiro-Wilk and homoscedasticity tests. Those that met the assumptions were compared by the t-test, while the others were compared between the groups by the nonparametric Mann-Whitney-U test, with a significance level of 0.05. Variance partitioning analysis was applied, based on partial redundancy analysis, to test the effect of each matrix of independent variables and the results were interpreted together. All analyses were performed using R Core Team software, 2021. The results showed statistically significant data in several dimensions evaluated between the sample groups, highlighting the group with the pathology. The presence of micronuclei in smear (p-value: 0.0003), micronucleus culture (p-value: 0.0133), high systolic blood pressure (p-value: 0.0047), diastolic blood pressure (p-value: 0.0149), spasticity (p-value: < 0.0001), cognitive impairment (p-value: 0.0005) and polypharmacy (p-value: < 0.0001) were observed. Variance partitioning revealed that the multifactorial nature of ischemic stroke significantly impacts the functional status of patients in 73%. A relationship was observed between genetic damage, cognitive repercussions and persistent pain, suggesting that ischemic stroke comprehensively compromises the functional and cognitive dimensions and quality of life of affected individuals. Although the data point to this association, further investigations are needed to determine whether other factors, in addition to genetic damage per se, associated with advanced age, contribute to the magnitude of this effect. This complexity makes the multifactorial issue even more challenging.
Keywords: micronuclei; biomolecules; receptors; spasticity; cognition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Superfamília do TNF-α e a função dos subgrupos moleculares..... 29
Figura 2: Vias de ativação dos receptores TNFR1/TNFR2..... 31
Figura 3: Vias de ativação do BDNF – Receptor Tirosina quinase B..... 34
Figura 4: Mecanismos celulares de formação de Micronúcleos 37
Figura 5: Fluxograma com as etapas metodológicas delineadas para a pesquisa 40
Figura 6: Dados sociodemográficos do Grupo Controle..... 55
Figura 7: Dados sociodemográficos do Grupo com AVCi..... 56
Figura 8: Partição da variância da matriz de informações dos Grupos, Clínica, Bioquímica e Medicamentos, e demonstrativo das respectivas porcentagens de explicação únicas e compartilhadas..... 62
Figura 9: Valores de contribuição de dbRDA (r^2) das matrizes de variáveis relativas às informações do Grupo (C), Clínica (C), Bioquímica (B) e Medicamentos (M), isoladas e combinadas, sobre a matriz de dados relativa à condição geral do indivíduo..... 63
Figura 10: Artigo de revisão publicado na Revista *Varia Scientia* – Ciências da Saúde, intitulado Papel do Fator de Necrose Tumoral na Reabilitação Física do Acidente Vascular Cerebral: Revisão Integrativa..... 100
Figura 11: Artigo publicado na Revista *Contribuiciones a las Ciencias Sociales*, intitulado, com o título A presença de micronúcleos em pacientes idosos obesos e sua correlação com doenças do aparelho circulatório: uma revisão integrativa..... 101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos dados antropométricos de 33 indivíduos do GAVCi e 23 GC. p-valor: Teste-t Independente ou Teste de Mann-Whitney U..... 57

Tabela 2: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos dados bioquímicos de 33 indivíduos do GAVCi e 23 do GC. p-valor: Teste de Mann-Whitney U..... 58

Tabela 3: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos Graus de Ashworth de 33 indivíduos do GAVCi e 23 GC. p-valor: Teste de Mann-Whitney U..... 58

Tabela 4: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos descritores da escala de Dor de McGill de 33 indivíduos do GAVCi e 23 GC. p-valor: Teste de Mann-Whitney U ou Teste-t Independente (T)..... 59

Tabela 5: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos Índices de dor da Escala de Dor de McGill de 33 indivíduos do GAVCi e 23 CG. p-valor: Teste de Mann-Whitney U ou Teste-t Independente (T)..... 59

Tabela 6: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos dados relacionados ao mini-exame de estado mental de 33 indivíduos do GAVCi e 23 GC. p-valor: Teste de Mann-Whitney U ou Teste-t Independente (T)..... 60

Tabela 7: Valores do 1º e 3º quartis, medianas, médias e desvios-padrão das variáveis relativas ao Escore de Propensão de 23 indivíduos do GAVCi e 23 do GC. P-valor: Teste de Mann-Whitney U ou Teste-t Independente (T)..... 61

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	Acidente Vascular Cerebral isquêmico
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
DAG	Diacilglicerol
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
dbRDA	Análise de Redundância Parcial
DCNTs	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
GABA	Ácido Gama-aminobutírico
GAVCi	Grupo Acidente Vascular Cerebral isquêmico
GC	Grupo Controle
HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IMC	Índice de Massa Corporal
IP3	Inositol 1,2,4 trifosfato
JAK	Janus Quinase
Kg	Quilograma
MAPK	Mitógeno Ativado por Proteína Quinase
MC	Massa Corporal
mmHg	Milímetros de Mercúrio
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
NGF	Fator de Crescimento do Nervo
NT	Neurotrofinas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
pg/mL	Picogramas por Mililitro
PHA	Fitohemaglutinina

PIM	Medicamentos Potencialmente Inapropriados
PKB	Proteína Quinase B
PKC	Proteína Quinase C
PLC	Fosfolipase C
PLCɣ	Fosfolipase C gama
STAT	Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TNFR1	Receptor de Fator de Necrose Tumoral alfa subtipo 1
TNFR2	Receptor de Fator de Necrose Tumoral alfa subtipo 2
TRKB	Receptor de proteína tirosina-quinase
WHO	*World Health Organization*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 17
2. OBJETIVOS 21
2.1 Objetivo Geral 21
2.2 Objetivos Específicos 21
3. REFERENCIAL TEÓRICO 22
3.1 Doenças Crônicas Não Transmissíveis 22
3.2 Epidemiologia, Fisiopatologia e História Natural do AVC Isquêmico 24
4.3 Prognóstico, Sequelas e Tratamento do AVCi 26
4.4 Moléculas de Sinalização Celular 28
4.5 Micronúcleos 35
4.6 Pressão Arterial e os riscos do AVC 37
4. METODOLOGIA 40
4.1 Delineamento do Estudo 40
4.2 Indivíduos Selecionados - População de Referência e n amostral 41
4.3 Critérios de Inclusão 42
4.4 Critérios de Exclusão 42
4.5 Riscos Envolvidos 43
4.6 Benefícios 44
4.7 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 44
4.8 Coleta de Dados e Amostras 44
4.9 Protocolos 45
4.9.1 Protocolo para Avaliação Neuromotora, Cognitiva e Sensorial Dolorosa 45
4.9.2 Aferição de Pressão Arterial 47
4.9.3 Medidas Antropométricas 49
4.9.4 Coleta e Processamento de Amostras Biológicas 49
4.9.5 Cultura de Linfócitos e Esfregaço em lâmina 50
4.9.6 Análise dos Biomarcadores BDNF e TNF- α 51
4.10 Análise de Dados e Estatística 51
4.11 Desfechos 53
5. RESULTADOS 54
5.1 Indivíduos Excluídos do Estudo 54
5.2 Características da População do Estudo 55

5.3 Dados Antropométricos 56
5.4 Dados Bioquímicos 57
5.5 Protocolos 58
5.5.1 Grau de Ashworth 58
5.5.2 Escala de Dor de McGill 58
5.5.3 Mini-exame de Estado Mental 60
5.6 Escore de Propensão 60
5.7 Partição da variância dos valores de SRQ20 em relação às variáveis preditoras 61
6. DISCUSSÃO 64
6.1 Perfil Sóciodemográfico 64
6.2 Aspectos Multifatoriais 65
6.3 Perfil do Índice de Massa Corporal e AVC 68
6.4 Doenças Cardiovasculares e Pressão Arterial 71
6.5 Polifarmácia e AVCi 75
6.6 Mini-Exame do Estado Mental e AVC 79
6.7 Dor e AVC 83
6.8 AVC e Micronúcleos 83
6.9 Biomarcadores 88
6.9.1 Biomarcador BDNF 89
6.9.2 Biomarcador TNF- α 92
7. CONCLUSÕES 95
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS 97
8.1 Relevância do Estudo 97
8.2 Desafios e Limitações da Pesquisa 98
8.3 Produção Científica obtida durante o desenvolvimento da pesquisa 98
8.4 Agradecimento às Instituições Participantes da Pesquisa 102
REFERÊNCIAS 103
APÊNDICE A - TCLE 127
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP 130
ANEXO B - AUTORIZAÇÃO DA PMFI 134
ANEXO C - QUESTIONÁRIO DE DOR DE McGill 135
ANEXO D - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL 136
ANEXO E - ESCALA DE ASHWORTH MODIFICADA 137

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) e suas manifestações clínicas (hemorrágico e isquêmico) prossegue como a segunda causa de óbitos no mundo, com fatores associados predominantes, entre eles: pressão arterial elevada, índice de massa corporal (IMC) aumentado, e outros aspectos metabólicos, além da poluição ambiental por partículas e o tabagismo, que aumentam potencialmente sua morbimortalidade (Feigin *et al.,* 2021).

Os principais sinais e a sintomatologia do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) são observados no campo clínico como as: disfunções sensoriais; disfunções labirínticas e da coordenação global somática; distúrbios da comunicação; déficits da acuidade visual; comprometimento cognitivo e intelectual (Osama *et al.,* 2018). Assim, todo o tratamento em seu curso terapêutico visa facilitar e promover a reorganização das vias afetadas, aliando a recuperação espontânea pelos processos cicatriciais às condutas terapêuticas eficazes, além do necessário suporte do ambiente sociofamiliar, uma vez que esses indivíduos são potencialmente incapacitados (Winstein *et al.,* 2016).

Uma das características sensoriais mais significativas que ocorrem nos indivíduos pós-AVCi é a presença de dor persistente, o que afeta todo o processo de recuperação, reduzindo substancialmente a qualidade de vida e a independência do indivíduo sendo, muitas vezes, potencializado por um quadro depressivo associado (Zhao *et al.,* 2022).

Aspectos relacionados à dor crônica parecem ser mais comuns em indivíduos com AVC que relatam alterações na função somatossensorial, o que sugere uma interação entre os aspectos da perda de percepção sensorial e dor (Haslam *et al.,* 2023). A dor crônica altera e aumenta a incapacidade funcional dos indivíduos acometidos por todas as formas de AVC, fato que piora a qualidade de vida relacionada à saúde, com maior sofrimento psicológico e menor resultado nas propostas de enfrentamento orientadas para o tratamento, em comparação com aqueles sem dor (Gandolfi *et al.,* 2021).

Ainda, alterações produzidas na via neuromotora, sobretudo no trato espinotalâmico e na radiação talâmica superior, podem desempenhar um papel na patogênese da dor central pós-AVC (Park *et al.,* 2021).

Outro aspecto relacionado aos tratos neuromotores é a presença de espasticidade pós-AVC, sendo prevalente em aproximadamente 25,3% dos casos, com associações clínicas em indivíduos com paresia moderada a grave e distúrbios de percepção sensorial (Zeng *et al.,* 2021).

As manifestações clínicas de espasticidade, dor e fadiga estão associadas a resultados específicos piores em indivíduos com AVC, influenciando negativamente a recuperação física e a qualidade da recuperação na reabilitação, bem como trazendo prejuízos ao processo de aprendizagem funcional subsequente, reduzindo a independência do indivíduo (Subramanian; Feldman; Levin, 2018; Bhimani *et al.,* 2021).

Além do impacto na condição neuromotora e somatossensorial, o AVCi pode provocar alterações neurocognitivas que comprometem a memória, a atenção e a função executiva (Scharf *et al.,* 2022). Estas alterações cognitivas, particularmente a perda da função executiva, surgem como complicadores recorrentes após o AVC, especialmente em indivíduos com múltiplas comorbidades inflamatórias (Morrison *et al.,* 2022).

Não obstante, fatores associados à idade avançada, ao menor nível educacional, às disparidades socioeconômicas, ao declínio cognitivo por outras causas pré-mórbido e ao histórico de AVC anterior aumentam o risco de comprometimento cognitivo e evolução para quadro demencial pós-AVC (Rost *et al.,* 2022). Déficits cognitivos como negligência, afasia, apraxia e distúrbios de memória são comuns após um AVC e afetam o resultado funcional global (Cramer *et al.,* 2023).

Tratando do ponto de vista da patogênese do AVCi, o evento dispara um estado inflamatório intenso, acompanhado de alterações moleculares e celulares que podem influenciar a recuperação do indivíduo e seus resultados funcionais ao longo do estadiamento da doença (Borowicz *et al.,* 2023).

A inflamação cerebral decorrente do evento vascular desempenha um papel fundamental nos danos agudos e de longo prazo do tecido neuronal e consequentemente no processo de cura após o AVCi, além de promover neurodegeneração secundária em outros tecidos (Stuckey *et al.,* 2021).

A neuroinflamação e sua cascata de eventos bioquímicos estressores pode induzir a formação de micronúcleos (MN) no tecido nervoso cerebral em resposta a estímulos inflamatórios decorrentes da doença (Yano *et al.,* 2021). Os MN são comuns em cânceres, doenças neurodegenerativas e em outras condições relacionada ao envelhecimento. Neste contexto, a formação de MN em células sanguíneas é um indicativo de instabilidade genômica, refletindo danos no Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e estresse celular provocados pela lesão cerebral (Heng *et al.,* 2021).

Paralelo ao fato de que a lesão cerebral gera MN, outras biomoléculas de função fisiológica usual estão presentes no sistema nervoso (SN). Neste contexto de pesquisa uma especial atenção foi dada ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que por sua função biológica podem ter impactos distintos no AVC e na recuperação funcional dos indivíduos acometidos (Duan *et al.,* 2022a; Li *et al.,* 2022).

O BDNF é abundantemente produzido no sistema nervoso central (SNC), seus papéis se relacionam com o desenvolvimento, manutenção e plasticidade neuronal, influenciando a saúde do tecido nervoso, a diferenciação celular e a sinaptogênese em resposta a lesões (Bazzari; Bazzari, 2022; Dou *et al.,* 2022).

No AVC, a gravidade do evento está diretamente correlacionada aos níveis de BDNF, com níveis séricos da biomolécula significativamente mais baixos em comparação a controles saudáveis (Karantali *et al.,* 2021).

Já o TNF-α pertence ao grupo de citocinas pró-inflamatórias, que desempenham um papel central em diversas condições neurológicas, incluindo doenças neurodegenerativas, AVC e dor neuropática (Duan *et al.,* 2022b).

O TNF-α emergiu como um marcador potencial para o AVC devido ao seu papel essencial nos estágios envolvidos na patogênese e na reparação do tecido nervoso (Xue *et al.,* 2022).

Neste contexto, outros aspectos possuem um impacto substancial sobre a condição neurovascular dos indivíduos afetados, fatores como obesidade com alto índice de massa corporal (IMC), pressão arterial elevada e uso de polifarmácia parecem se correlacionar com o evento do AVC em todas as suas formas, gerando uma multifatorialidade complexa com vários pontos de observação e desfechos muitas vezes imponderáveis (Brow *et al.,* 2022; Joundi *et al.,* 2022; Matsumoto *et al.,* 2022).

Por fim, as análises de MN, TNF-α e BDNF parecem ser promissoras no estudo da predição de eventos cerebrovasculares, sobretudo o AVCi, conforme apontado pelas pesquisas. No entanto, a criação de ferramentas metodológicas ainda necessita atentar para a complexidade envolvida no quadro apresentado pela doença e seu desfecho clínico (Setyopranoto *et al.,* 2024; Xue *et al.,* 2022; Deo; Fenech; Dhillon, 2021; Zia *et al.,* 2020). Além do mais, as biomoléculas podem auxiliar a compreender os fenômenos cognitivos subsequentes ao AVCi, e como estes têm impacto na recuperação funcional do indivíduo.

Outrossim, a análise aprofundada dessa relação pode proporcionar novas perspectivas para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas com o potencial de estabelecer estratégias de cuidado mais eficazes, direcionadas à melhoria da recuperação cognitiva e à otimização dos recursos funcionais dos indivíduos afetados. Para que estas correlações possam ser compreendidas, surge a pergunta: Qual a possível relação entre MN e alterações na produção de BDNF e TNF-α, e como esta condição pode impactar nos aspectos relativos à cognição, à dor e à espasticidade em indivíduos com AVCi na fase subaguda da doença?

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Investigar a relação entre a instabilidade genômica, os biomarcadores BDNF e TNF-α e as implicações neurocognitivas e dolorosas em indivíduos com AVCi na fase subaguda da doença.

2.2 Objetivos Específicos

- Comparar os níveis de TNF-α e BDNF, além da presença de MN, nos indivíduos que sofreram AVCi frente a um grupo controle;
- Avaliar as dimensões do desempenho cognitivo, do quadro doloroso e da espasticidade muscular entre os grupos estudados;
- Correlacionar TNF-α, BDNF e MN com os resultados obtidos nas escalas de dor, espasticidade e cognição;
- Avaliar os níveis de pressão arterial e Índice de Massa Corporal intergrupos e como estes afetam a condição geral dos indivíduos do estudo;
- Compreender a relação da polifarmácia com os dados obtidos e seu papel na condição clínica observada nos indivíduos do estudo.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

Em um sentido humano e social, o processo saúde-doença tem, em sua concepção, um forte apelo cultural. Possui também, em um sentido estrito, no momento em que o indivíduo vive, todos os símbolos e comportamentos impostos culturalmente a este momento. Desta forma, em termos gerais o aspecto biológico universal estará intimamente ligado ao que se convém chamar de saúde e doença (Fleury-Teixeira, 2009). Espera-se, então, que a construção de uma lógica científica permita reordenar a compreensão dos fatores que afetam o estado biológico e social do indivíduo (Scliar, 2007).

O cuidado médico que maneja as doenças está diretamente relacionado às condições biológicas, no entanto, fatores socioculturais imprimem outras dimensões ao processo saúde-doença e seu impacto, causando uma relevância que rivaliza com os fatores biológicos (George, 2011).

Tratando-se do panorama mundial e de acordo com a modificação do estilo de vida, as Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) surgem com um impacto relevante, tornando-se a causa principal de mortalidade, sobretudo em países desenvolvidos, mas com grande reflexo também em países emergentes, correspondendo a 82% de mortes por DCNT. De acordo com a OMS, em 2019 as DCNT foram responsáveis por 74% das mortes computadas, sendo que o desequilíbrio socioeconômico, somado a esse dado, torna-se um fator agravante (WHO, 2019).

3.1 Doenças Crônicas Não Transmissíveis

No plano conceitual, dimensionar o que se convencionou chamar de Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) auxilia na compreensão de como se tornaram a principal causa de adoecimento e morte no mundo. O grande desafio para mitigar o efeito destas enfermidades é buscar garantir que o indivíduo e sua coletividade tenham acesso universal à saúde de qualidade, construindo um perfil social protetivo para todos os aspectos que envolvam cuidado, tratamento e suporte (Williams *et al.,* 2018).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica como DCNT as doenças respiratórias crônicas (DRC), as do aparelho circulatório (DAC), as neoplasias (CA) e a diabetes *mellitus* (DM). Cada uma delas tem, em sua origem, fatores que remetem a uma história natural com característica de risco semelhantes e, por nexo causal, os fatores protetivos convergem para uma conduta e procedimentos que residem em um eixo comum, o que permite desenvolver políticas de prevenção e controle transversais (WHO, 2020).

As maiores taxas de incidência de DCNT estão diretamente relacionadas a países desenvolvidos, com sua população envelhecida. No entanto, as desigualdades presentes em países com baixo índice de desenvolvimento e com pouco acesso à saúde causam a maioria dos óbitos, sendo que cerca de 80% destes ocorrem justamente em sociedades de baixa e média rendas, com mais de 30% das mortes concentradas na população com menos de 60 anos de idade (Pirani; Khiavi, 2017).

As DCNT podem manifestar no indivíduo uma incapacidade em suas funções corporais, sendo que estas precisam ser pensadas para além da disfunção "*per se"*. Deve-se, portanto, observar as limitações para a execução de atividades da vida diária e as restrições de participação em diferentes aspectos e situações do cotidiano, além de considerar as circunstâncias nas quais o indivíduo está inserido, caracterizando este o maior desafio (Parahyba; Veras, 2008).

Ao se apropriar da temática das doenças crônicas expostas no texto, foram evidenciados estudos que têm abordado algumas em especial, destacando-se as do aparelho circulatório (DAC), como infarto, angina, hipertensão arterial e diabetes (DM), que estão vinculadas a diferentes níveis de incapacidade entre idosos no Brasil e em outros países (Barbosa *et al.,* 2014).

Entre as DAC, o Acidente Vascular Cerebral (AVC) tem um efeito devastador sobre a condição orgânica do indivíduo, sobretudo por ser prevalente na população adulta, com uma incidência maior após os 65 anos, aumentando o risco após os 55 anos de idade (Hersh *et al.,* 2018). Sua patogênese tem como etiologia, em grande parte, as doenças que afetam o aparelho circulatório, como a aterosclerose, o aneurisma, a malformação arteriovenosa cerebral e os distúrbios de coagulação sanguínea, os quais podem ser classificados como isquêmicos, hemorrágicos ou indiferenciados (Sacco *et al.,* 2013; De Carvalho *et al.,* 2014).

No Brasil, o AVC levou a óbito cerca de 87.518 brasileiros em dados apontados em 2022. O número equivale à média de 12 óbitos por hora, ou 307 vítimas fatais por dia, tornando o AVC a principal causa de morte no país. No mesmo período, o infarto, por exemplo, vitimou 81.987 pessoas, e a Covid-19, 59.165 indivíduos (Brasil, 2024).

Todavia, dois fatores controláveis têm um impacto relevante para a patogênese do AVC: a hipertensão arterial (HA) e a obesidade, sendo esta representada pelo índice de massa corporal (IMC), com a prevalência destas doenças crescendo em todo o mundo (Oliveira *et al.,* 2023).

No caso do IMC elevado, dados globais apontam para mais de 1,9 bilhão de indivíduos afetados, algo em torno de 39% da população com excesso de peso. Desse total, mais de 650 milhões vivem com obesidade, valores totais próximos a 13% da população mundial (WHO, 2024). Um IMC acima de 25 kg/m^2 está fortemente associado a um maior risco de morte por doenças cardiovasculares (DCV), particularmente DAC e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) (Di Angelantonio *et al.,* 2016).

No entanto, ainda existe uma discussão quanto à objetividade para a aquisição de dados que retratem com mais precisão a obesidade para uso clínico, ou ainda para a pesquisa epidemiológica, pois metodologias de mensuração da massa corporal implicam em resultados diferentes para o risco cardiovascular. Outras implicações, como a desigualdade de recursos, impedem o uso de ferramentas e métodos mais recentes, porém onerosos, fazendo com que o custo e a praticidade levem o uso do IMC a prosperar (Piqueras *et al.,* 2021).

3.2 Epidemiologia, Fisiopatologia e História Natural do AVC Isquêmico

A nomenclatura adequada para efeitos de classificação da doença foi devidamente unificada no Brasil como o termo “Acidente Vascular Cerebral” (AVC), termo este debatido pela Assembleia Geral da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV) e aprovado como a nomenclatura a ser empregada (Min *et al.,* 2009).

No mesmo sentido, o termo AVC se sobrepõe à sigla do Acidente Vascular Encefálico (AVE), também deliberada pela SBDCV como norma, pois o termo

encefálico conduz epistemologicamente a uma amplitude de estruturas do encéfalo, e pode trazer prejuízo em prospecção de termos e vocábulos, sendo o termo AVC diretamente relacionado para a busca de termos. Assim, o paralelo entre os descritores em inglês (*stroke*), espanhol (accidente cerebrovascular) e em português (acidente vascular cerebral) se alinham facilitando a pesquisa nas bases de dados (Gagliardi, 2010).

Do ponto de vista da epidemiologia, mais de 80% dos casos de AVC têm origem oclusiva vascular causadas por ateromas ou embolização secundária, as quais restringem a oferta de oxigênio e nutrientes causando perda do metabolismo celular e, consequentemente, necrose e morte tecidual, caracterizando-se, neste caso, como fisiopatologia do tipo isquêmica (AVCi) (Brasil, 2018).

O AVCi, no transcurso de sua instalação, apresenta-se como um déficit neurológico súbito com origem em uma lesão vascular oclusiva, além de outras condições associadas, com ou sem alterações observáveis do ponto de vista clínico (Martins *et al.,* 2014). Comumente ocorre de forma súbita e rápida, sendo a segunda maior causa de morte no mundo, com algo próximo a seis milhões de casos por ano e cerca de 10% de todos os óbitos registrados, havendo um percentual elevado de indivíduos que sobrevivem ao evento, porém com altos custos de tratamento e suporte previdenciário (Markus; Brainin, 2020).

Corroborando essa constatação, no Brasil o AVC gera uma população com incapacidades, sobretudo em indivíduos acima dos 50 anos, com uma taxa de 10% do total de óbitos e 32,6% das mortes com causas vasculares correlacionadas, e ainda mais de 40% das aposentadorias precoces por invalidez permanente, figurando entre os dez países com maiores índices de mortalidade por AVC (Rissardo; Caprara; Prado, 2018).

No Brasil, persistem os dados epidemiológicos que colocam o AVC como a segunda causa de óbitos. As hospitalizações no ano de 2022 superaram as do ano anterior em mais de 13%, com idosos participando com mais de 72% da amostra, e a faixa etária de 70 a 80 anos sendo predominante, sem relação à gravidade dos casos de AVC que foram hospitalizados neste período (Batista *et al.,* 2023).

Em contraponto, a mortalidade intra-hospitalar por AVCi e infarto agudo do miocárdio (IAM) no Brasil apresentou uma curva em declínio entre os anos de 1998 e

2018, com diminuições sucessivas de 0,17% e 0,25%, com variações mais contundentes na região Sudeste e Sul (Santos *et al.,* 2023).

Também é necessário considerar que a ocorrência de múltiplas afecções de forma simultânea tende a potencializar a incapacidade funcional, sendo, portanto, crível que essa multimorbidade aumenta a gravidade da incapacidade e o risco de morte para o indivíduo (Da Costa Leite *et al.,* 2015).

No caso específico do AVCi, observando-se a consideração anterior, a gravidade se dá pelo desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbios neurocognitivos com apresentação de sintomas nas primeiras 24 horas do estadiamento, com alterações significativas e limitantes no âmbito sensorial e motor. O AVCi gera uma redução severa e abrupta do fluxo de oxigênio e nutrientes por oclusão arterial, gerando danos às células do SNC (Fonseca *et al.,* 2018).

As alterações induzidas pelo AVCi produzem uma perda da capacidade proprioceptiva de autocompreensão do corpo, sendo frequente o aparecimento de um quadro de hipertonia de origem subcortical, com aumento da resistência ao movimento passivo, típico dos padrões espásticos. Durante os primeiros dezoito meses, o quadro de rigidez pode se instalar severamente e reduzir os esforços para realizar atividade motora voluntária (Sacchelli *et al.,* 2007).

Esse processo de estadiamento das fases da doença transcorre desde os primeiros dias, na fase aguda. Já na fase subaguda a duração é de um a três meses pós lesão, atingindo seis meses em média. De forma geral o estado crônico ocorre após seis meses, sendo que nesta fase os sinais e sintomas são múltiplos e variáveis, podendo, ou não, haver o restabelecimento da amplitude de movimento articular, do tônus muscular e das demais funções relacionadas ao trato corticoespinal (Guarany *et al.,* 2013).

3.3 Prognóstico, Sequelas e Tratamento do AVCi

O AVCi possui um efeito que vai além do alto índice de mortalidade, pois os indivíduos que sobrevivem à fase aguda do evento acabam por apresentar déficit neurológico com necessidade de reabilitação. Há também que se contemporizar e considerar as sérias consequências do evento e seu desfecho sob a ótica da vida

social, pois o indivíduo passa a conviver com sequelas neuromotoras e outras disfunções secundárias (Abiodun, 2018).

No Sistema Único de Saúde (SUS) constatou-se que 70% dos sobreviventes do AVCi não voltaram ao trabalho e 30% perderam a capacidade de marcha independente. No grupo em idade laboral de 20 a 59 anos, cerca de 80% dos indivíduos apresentaram limitações funcionais persistentes após o primeiro episódio de AVCi (Brasil, 2018).

Uma das condições neuromotoras que afeta a função dos indivíduos pós o AVCi é a espasticidade, caracterizada por um aumento velocidade-dependente do reflexo de estiramento tônico das vias corticoespinhais, causando um aumento da resistência ao movimento com disparos irregulares dos sensores tendinosos articulares. A hipertonia espástica está relacionada à diminuição da qualidade de vida dos indivíduos, pois gera incapacidade funcional e dor (Serrano *et al.,* 2014).

Outra dimensão a ser compreendida é a relação dos micronúcleos (MN) com o AVCi. Os MN são compostos de fragmentos cromossômicos ou cadeias completas que podem se formar durante a divisão celular de qualquer tipo de célula (Ferraz *et al.,* 2016). A formação de MN ocorre devido a processos estressores que danificam o DNA, ou quando há falhas na meiose ou na mitose em qualquer etapa da divisão. A composição elementar dos MN consiste em uma camada externa proteica de fragmentos nucleares e uma cadeia central de DNA condensado (Santos, 2015).

Assim, as proteínas nucleares que compõem os MN são geralmente fragmentos de proteínas que regulam a expressão gênica, proteínas da cromatina, ou de ligação, ou ainda proteínas reparadoras do DNA e outras proteínas com papel na regulação da função celular (Barbon *et al.,* 2013).

A observação de MN está associada à degradação e à modificação da função celular primordial, condição que tem como vetor uma série de fatores, desde toxicidade produzida por uso de drogas variadas, radiação em todos os seus espectros, estressores oxidativos e uma série de agentes ambientais que interagem negativamente com as organelas celulares (Lazalde-Ramos *et al.,* 2017; Liguori *et al.,* 2018).

O AVCi resulta em desfechos clínicos extremamente complexos que impactam várias dimensões da saúde. Portanto, a compreensão do papel dos MN e sua correlação com a produção dos biomarcadores BDNF e da citocina pró-

inflamatória TNF-α pode oferecer subsídios importantes para o enfrentamento das sequelas da doença.

Para que seja possível compreender esta correlação entre os biomarcadores, é necessário estabelecer o perfil de cada um. O BDNF exerce suas funções modulatórias e estimulantes no desenvolvimento do SN, além de promover a neurogênese. Quando em baixa produção, afeta a homeostase neuronal, estando reduzida em um grupo significativo de doenças neurodegenerativas, como Parkinson, Alzheimer, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), doença de Huntington, AVC e Esclerose múltipla (Miranda *et al.,* 2019; Eyileten *et al.,* 2020; Li *et al.,* 2022).

Já o TNF-α desempenha um papel crucial na regulação da resposta inflamatória e na imunidade, influenciando processos patológicos em diversas condições. Sua produção excessiva pode contribuir para a disfunção inflamatória e o agravamento de várias doenças, incluindo artrite reumatoide, doenças inflamatórias intestinais e neurodegenerativas, como o Alzheimer e a esclerose múltipla. A modulação dos níveis de TNF-α é, portanto, fundamental para entender e potencialmente tratar essas condições inflamatórias e neurodegenerativas (Leone *et al.,* 2023; Krick *et al.,* 2023).

3.4 Moléculas de Sinalização Celular

Ainda tratando do AVCi e direcionando a discussão de suas consequências para o organismo, deve-se lançar olhares sob a ótica da bioquímica e a presença do grande grupo de moléculas de comunicação e sinalização celular - as citocinas. No âmbito do tecido nervoso elas atuam pela ativação de micróglias e astrócitos no sistema nervoso central (SNC) levando à produção dessas citocinas pró-inflamatórias, como as Interleucinas (IL-1β, IL-6, IL-12) e o TNF-α. Essas moléculas contribuem para a neuroinflamação e interferem na resposta reparadora do tecido após a lesão isquêmica cortical (Couturier *et al.,* 2010).

No contexto específico do AVC, Xue e colaboradores (2022) observaram que o TNF-α desempenha um papel duplo durante o transcurso do evento, incluindo a regulação do sistema imunológico e a propagação da inflamação, emergindo, assim, como um marcador potencial da doença.

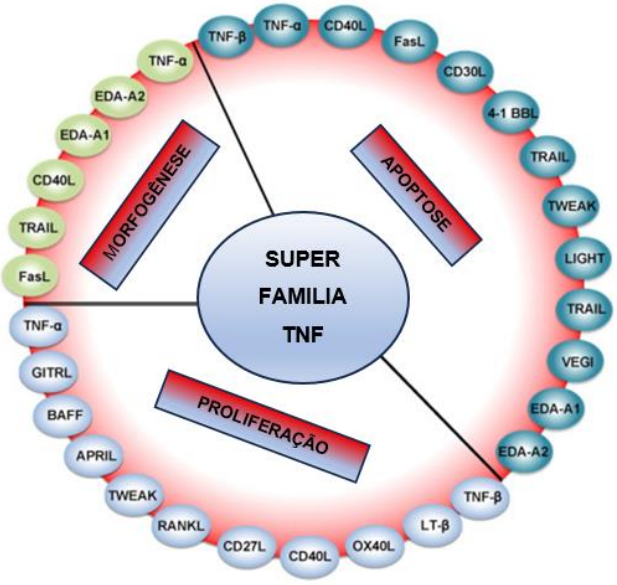
O TNF-α foi descoberto em 1975 por Carswell e seus colaboradores, consistindo em uma das mais elementares citocinas relacionadas aos processos inflamatórios, sendo produzida em diversos níveis, inclusive sinalizando nas respostas imunes sistêmicas e modulando a cicatrização de tecidos lesados (Vitale; Ribeiro, 2007).

O TNF-α pertence à superfamília TNF (You *et al.,* 2021; Aggarwald, 2023) de proteínas com estruturas altamente semelhantes e perfis de interação conservados (Bodmer; Schneider; Tschopp, 2002).

O TNF-α inclui 19 ligantes e 29 receptores distintos envolvidos em vários processos regulatórios de desenvolvimento (Figura 1), homeostase e resposta a estímulos, classificados em uma superfamília em subconjuntos com base em seus papéis altamente especializados na imunidade protetora relacionada a doenças inflamatórias e resposta tumoral (Dostert *et al.,* 2019; So; Ishii, 2019).

A superfamília TNF-α e seus receptores estão envolvidos em sinalização de doenças imunomediadas, com um ligante trimérico e três receptores formando a unidade universal de sinalização regulada por ubiquitinação e fosforilação de moléculas envolvidas na membrana e no citosol (Vanamee; Faustman, 2018; Vardolomeev; Vučić, 2018).

Figura 1: Superfamília do TNF-α e a função dos subgrupos moleculares.



Fonte: Adaptada de Floch *et al.,* 2015.

A expressão do TNF-α e seus receptores ocorre em todos os órgãos em desenvolvimento possuindo o papel de regular a proliferação, a regulação, o desenvolvimento e a apoptose de células-tronco e progenitoras no embrião, sendo possível inferir que existam implicações na resposta inflamatória no SNC que sofreu um evento isquêmico (You *et al.,* 2021).

O TNF-α desempenha um papel central no processo de neurogênese em embriões e neonatos, regulando a sobrevivência, a proliferação e a diferenciação de células progenitoras neurais (Lan *et al.,* 2012). Além disso, o achado de que o TNF-α inibe o crescimento dendrítico neuronal no córtex de camundongos embrionários pode indicar um aumento do risco de doença mental em humanos (Gilmore *et al.,* 2004; Babri *et al.,* 2014).

A abrangência dos efeitos do TNF-α como mediador pró-inflamatório tem comumente uma função de duplo sentido, como regulador imunológico, e como mediador em doenças com perfil autoimunes, o que lança uma luz sobre o seu papel nas inflamações sistêmicas associadas ao tecido conjuntivo (Ghorbaninezhad *et al.,* 2022).

O TNF-α possui ações pleiotrópicas, amplificando respostas de proliferação celular e inflamatórias. Media também respostas imunes específicas, com ativação de um dos seus subtipos de receptores distintos, sendo que essa interação determina a resposta celular, seja ela pró ou anti-inflamatória (Krick *et al.,* 2023).

Em sua atividade biológica o TNF-α liga-se a dois receptores distintos, os receptores de fator de necrose tumoral alfa subtipos 1 e 2 (TNFR1 e TNRF2), ativando as vias de sinalização do fator nuclear Kappa B (NF-κB) e do mitógeno ativado por proteína quinase (MAPK). Conjuntamente ocorre a ativação da via Janus quinase (JAK) associada a duas proteínas de transdução de sinal e ativadoras de transcrição (STAT). Assim, o JAK/STAT promove a transdução de sinal e a propagação da resposta celular no âmbito da sobrevivência, da diferenciação e da proliferação (Shen *et al.,* 2018; Jang *et al.,* 2021; Pokharel *et al.,* 2021).

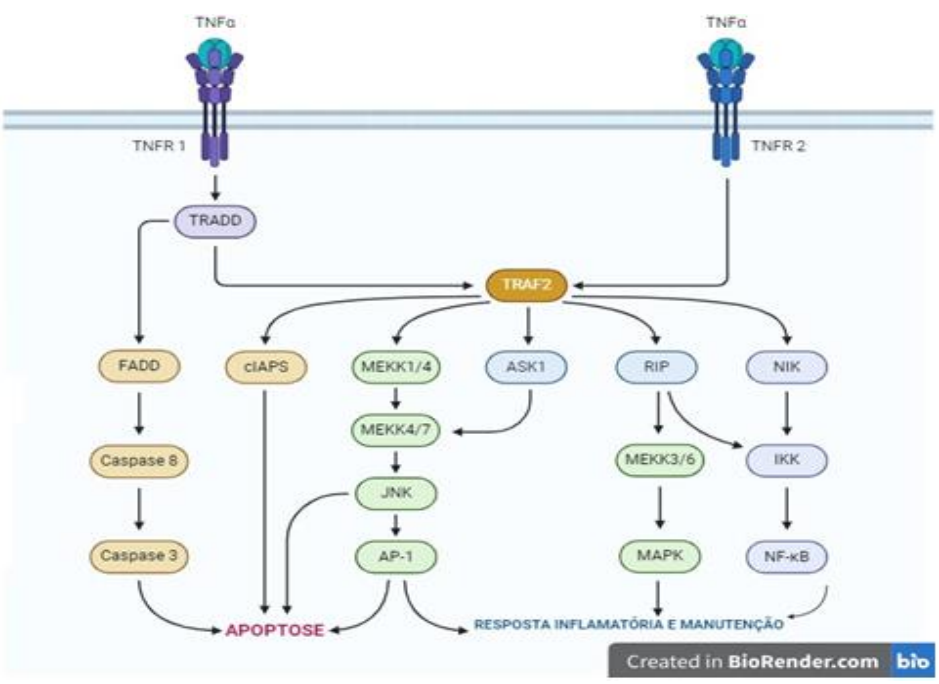
Ao exercer suas funções por meio de seus receptores com padrões de expressão distintos, o TNF-α produz efeitos variados em diferentes contextos patológicos e fisiológicos. No entanto, há diferenças na distribuição dos receptores, com o TNFR1 sendo expresso amplamente na membrana de quase todas as células,

e o TNFR2 apresentando predominância em células T reguladoras (Tregs) em detrimento das demais (Tseng *et al.,* 2018; Yang *et al.,* 2018).

O TNFR1 está associado diretamente a efeitos pró-inflamatórios que mediam respostas estressoras e danos teciduais, sendo que no contexto do SNC ele provoca desmielinização e lesão do tecido. Já o TNFR2 está envolvido na imunorregulação e na proteção contra a excitotoxicidade, limitando a morte neuronal (Papazian *et al.,* 2021).

Em sua estrutura molecular (Figura 2) o TNFR1 contém um domínio de morte (DD) que, quando ativado, recruta proteínas de sinalização no citoplasma, sendo estas o receptor de domínio de morte (TRADD) e o receptor de proteína quinase do tipo 1 (RIPK1), que desencadeiam vias que induzem à apoptose e à necroptose. Em contraponto, o TNFR2 está envolvido na modulação imunológica e na regeneração tecidual (Borghi *et al.,* 2018; Tseng *et al.,* 2018; Yang *et al.,* 2018; Fu *et al.,* 2021).

Figura 2: Vias de ativação dos receptores TNFR1/TNFR2.



Fonte: Adaptado de Wu; Zhou, 2010.

Nas desordens imunológicas que afetam o SNC, o TNF-α parece regular as funções de homeostasia celular e aumentar a excitotoxicidade do tecido nervoso e a inflamação. Terapias experimentais com anti-TNF-α vêm demonstrando potencial

terapêutico para essas condições e distúrbios neuropsiquiátricos crônicos ao reduzir a resposta celular ao processo inflamatório (Gonzales Caldito, 2023; Leone *et al.,* 2023).

Assim, e somando-se aos referenciais anteriores que abordam a sinalização celular, fica evidenciado que a necessária neuroplasticidade envolvida no processo de reabilitação neurofuncional tem um vínculo indissociável ao papel das neurotrofinas (NT), entre elas o BDNF, capaz de influenciar várias formas de proliferação, tanto no tecido cerebral intacto, quanto danificado (Ploughman *et al.,* 2009).

As NT promovem a neurogênese, além da diferenciação e da maturação do cérebro adulto, mantendo a função e a sobrevivência dos neurônios (Sahay; Couve; Joshi, 2020).

A NT que ocorre em mais abundância é o BDNF, que é expresso em muitos órgãos e por neurônios e células gliais, especialmente os astrócitos. Todavia, o fator é regulado por condições impostas ao estado fisiológico e pode estar alterado em seus níveis plasmáticos, sendo relacionado e associado a inúmeras doenças cerebrais e, por este papel é descrito como biomarcador para distúrbios neurais (Brigadski; Lebmann, 2020; Dostert *et al.,* 2019).

O BDNF é produzido no SNC, no sistema nervoso periférico (SNP), nas células endoteliais e endócrinas, nas células musculares lisas e esqueléticas, e no sistema imunológico, sendo transportado de volta ao SNC. É um polipeptídeo da família das NT, que modula e induz a neuroplasticidade, mantendo funções relacionadas ao aprendizado e à cognição (Mizoguchi *et al.,* 2020). Também é um elemento fundamental na promoção da neurogênese e na qualidade da atividade e sobrevivência do neurônio, todos relevantes para a manutenção e ampliação cognitiva com impacto sobre doenças demenciais (Jaberi; Fahnestock, 2023).

É importante salientar que a associação entre níveis reduzidos de BDNF e doenças do SNC não é necessariamente de nexo causal direto, embora sua redução esteja ligada ao aumento do comprometimento e da degeneração neuronal, como observado em indivíduos com doença de Parkinson (Hernãndez-Vara *et al.,*2020).

A proteína precursora do BDNF é a pró-BDNF, codificada pelo gene BDNF, que inclui 11 éxons e 9 promotores, com funcionalidade específica regulada por vários ácidos ribonucléicos não codificantes (RNAs) do gene anti-BDNF (Pruunsild *et al.,* 2007).

Após a tradução, o dobramento e a clivagem, o proBDNF resultante é empacotado em vesículas para a liberação constitutiva (espontânea) ou regulada. Portanto, os neurônios podem liberar tanto o BDNF maduro, como um sinal trófico primário ou neuromodulador, sendo também possível ser liberado de maneira retrógrada das células pós-sinápticas para alterar a atividade pré-sináptica (Choo *et al.,* 2017; Zhong *et al.,* 2019).

As ações regulatórias e moduladoras do BDNF mediadas pelo receptor de tirosina quinase do tipo B (TrkB) são amplas e diversas, bem como as alterações moleculares diferenciais e as funções celulares, sendo que a atividade sináptica e a plasticidade são observadas entre as modalidades de ativação aguda ou gradual do receptor TrkB (De Vicenti *et al.,* 2019).

Aliado a isto, as células gliais, incluindo os astrócitos que são reguladores da reciclagem do BDNF, oligodendrócitos e micróglia também são alvos e fontes importantes de BDNF, levando à mediação da atividade neuronal (Jang *et al.,* 2019; Lalo *et al.,* 2020).

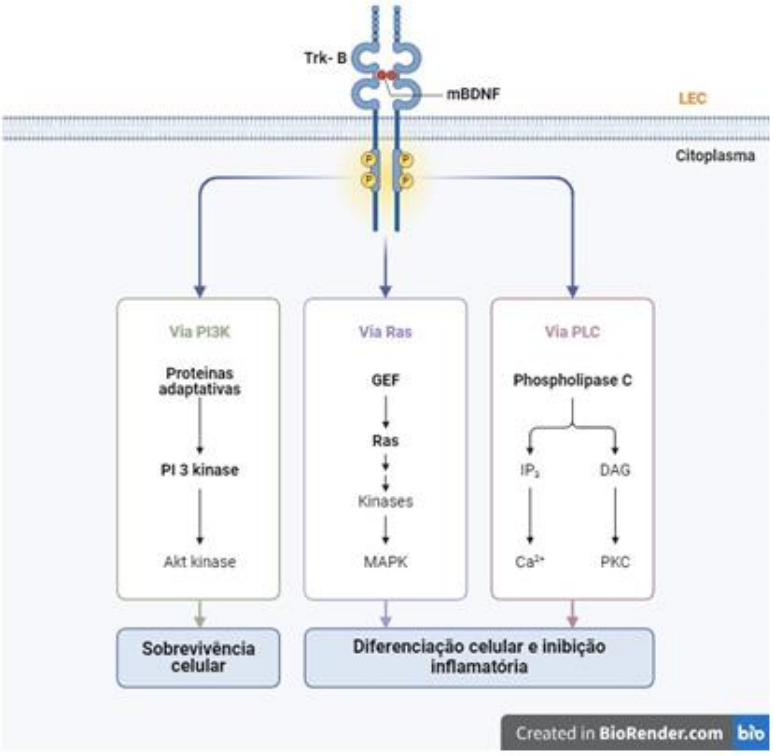
As principais vias que estão envolvidas com a atividade do BDNF (Figura 3) atuam de formas distintas. O fosfoinisotídeo 3 Quinase (QPI3K) e a proteína Quinase B (PKB) promovem a síntese de proteínas, o crescimento, a proliferação e a sobrevivência celular, atenuando a apoptose induzida por isquemia e por lesão neuronal no hipocampo. Possuem efeito protetivo e melhoria na recuperação da lesão cerebral traumática, além de reduzir a toxicidade oxidativa decorrente da hiperglicemia e da presença do glutamato, agindo como antidepressivo (Zhong *et al.,* 2019; Jin *et al.,* 2022).

Semelhante à via PI3K/PKB, a via MAPK, especial via da quinase regulada externamente (ERK1/2), faz a mediação de processos neuronais anti-apoptóticos após a estimulação pelo BDNF. Ressalta-se, no entanto, que subtipos de MAPK, como A JAK e a proteína 38 (p38) / MAPK, têm efeitos na direção da apoptose, mas suas interações complexas permitem ações celulares opostas dependendo da especificidade do estímulo (Yue; López, 2020).

Por fim a via da fosfolipase C (PLC) é ativada pela estimulação de TrkB, especialmente através da fosfolipase gama (PLCγ), que cliva em diacilgricerol (DAG) e o receptor de inositol 3 fosfato (IP3). O DAG, outro mensageiro da via PLC, ativa a proteína quinase C (PKC), influenciando a diferenciação, a sobrevivência neuronal, o

crescimento neurítico, e a fosforilação dos receptores de anandamida (NMDA) e do receptor α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiônico (AMPA), além de regular a transcrição do receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA) e a plasticidade hipocampal (Colgan *et al.,* 2018).

Figura 3: Vias de ativação do BDNF - Receptor Tirosina quinase B.



Fonte: Adaptado de Purves (2019).

Foi constatado que o BDNF também é produzido em áreas ligadas à memória afetiva, em vias corticais motoras, no hipocampo e na amígdala cerebral, sendo sua produção afetada diretamente em doenças neurodegenerativas. Nota-se, portanto, a importância da função do BDNF e seu papel na condução reparatória de várias doenças neurológicas, já que diversos estudos propõem essas relações (Colaço, 2018).

No aspecto relacionado à memória e à cognição, o BDNF tem efeitos no trofismo do tecido nervoso, com especial atenção para a expressão que ocorre na região do neocórtex (área frontal e hipocampo), relacionado diretamente a aspectos da memória em suas diversas formas de expressão: imediata, curta e longa (Gliwińska *et al.,* 2023).

O BDNF parece desempenhar um papel protetor frente a distúrbios neurológicos em indivíduos ativos, sendo que com um nível elevado da biomolécula o risco encontra-se diminuído para o desenvolvimento de doenças com perfil neurodegenerativo (Manthari; Koyya; Pandrangi, 2023). No entanto, níveis reduzidos de BDNF circulante estão fortemente associados ao declínio cognitivo na população adulta obesa, sobretudo no grupo de indivíduos que possuem comorbidades e outras doenças crônicas, constituindo-se em uma desordem multifatorial (Katuri *et al.,* 2021).

Indivíduos que sofreram AVCi podem apresentar uma série de sintomas neuropsiquiátricos, incluindo déficits cognitivos, problemas de memória, ansiedade e depressão. Níveis reduzidos de BDNF estão associados a esses distúrbios em indivíduos que sofreram AVCi, sendo potencialmente maiores em indivíduos com associação a outras comorbidades (Syafrita *et al.,* 2020).

3.5 Micronúcleos

A molécula de DNA é suscetível a danos causados por diversos agentes que podem resultar em anomalias em sua estrutura. Em resposta a esses danos, às células podem ativar processos de reparo do DNA ou, em casos graves, desencadear a apoptose. Se o dano no DNA não for reparado, a célula pode sobreviver, mas com disfunções e anormalidades, incluindo modificações cromossômicas, pré-mutações e mutações em genes (Kültz, 2005; Alberts *et al.,* 2017).

Devido a sua condição abrupta, o AVCi leva a dano e à morte celular e tecidual, pois a hipóxia degrada rapidamente as células gliais e demais neurônios. Isso sugere que a lesão cerebral associada ao AVCi pode causar danos genéticos e mutagenicidade (Allen; Bayraktutan, 2009).

MN são frequentemente encontrados em tecido tumoral e após estresse genotóxico, sendo que sua formação pode ser um mecanismo que impulsiona a hipermutação e promove uma resposta imune celular, que pode contribuir para a metástase do câncer (Krupina; Goginashvili; Cleveland, 2021).

A análise proteômica de MN provocados por estresse genotóxico revela uma composição das proteínas resultantes que pode contribuir para uma melhor compreensão dos fatores e mecanismos de dano celular e suas consequências, e de

como este excessivo rearranjo (cromotripsia) pode estar relacionado a doenças vasculares e cerebrais (MacDonald *et al.,* 2024).

A análise de MN é utilizada como um biomarcador de aberrações cromossômicas e de instabilidade genética, podendo ser aplicada para detectar mutações genéticas em animais e potencialmente em humanos expostos a poluentes ambientais e a outros fatores intrinsecamente ligados à degeneração celular (Novgorodova, 2023).

Os ensaios de MN têm sido validados como indicadores de genotoxicidade e são utilizados para avaliar alterações cromossômicas numéricas e estruturais. Os MN originam-se, respectivamente, de cromossomos inteiros e fragmentos de cromossomos que são excluídos dos núcleos durante a mitose (Bolognesi *et al.,* 2013; Grindel *et al.,* 2017). Neste estudo, considerando a natureza e a localização da lesão produzida pelo AVCi, o ensaio de MN de citocinese de linfócitos (EMN-CL) foi a técnica mais validada para medir os efeitos genotóxicos em células sanguíneas induzidos por deficiências nutricionais, exposição química, radiação e suscetibilidade genética a doenças (Deo; Fenech; Dhillon, 2021).

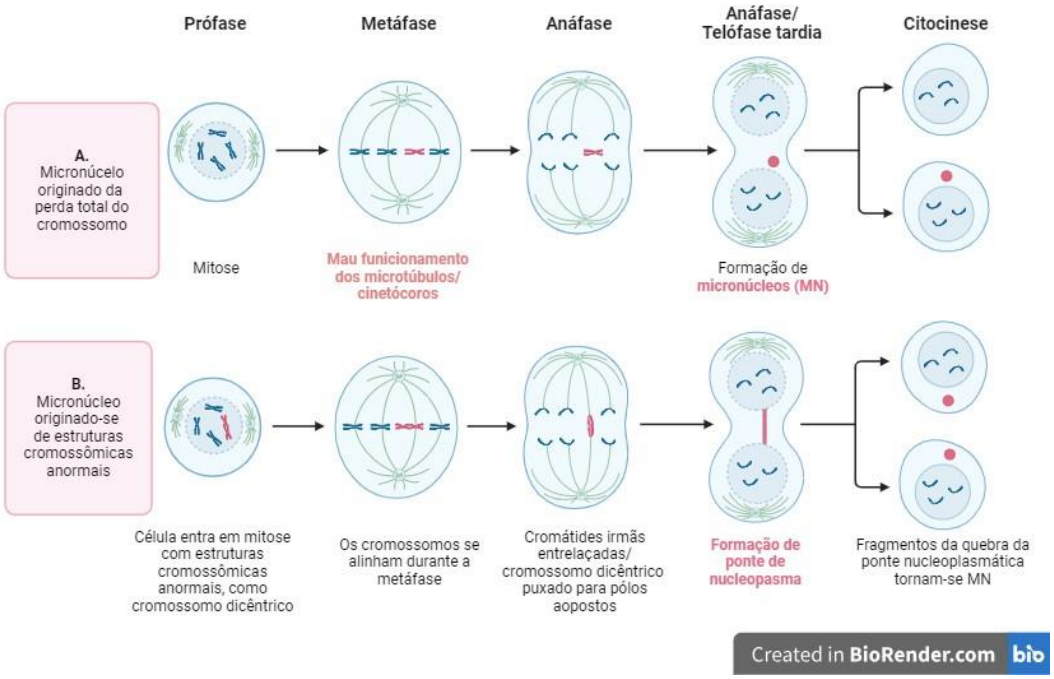
Os MN podem originar-se de fragmentos cromossômicos acêntricos (efeito clastogênico) ou de cromossomos inteiros que não migraram anafasicamente (efeito aneugênico). O ensaio com citocinese de linfócitos pontua especificamente MN em células binucleadas após uma única divisão nuclear, permitindo a expressão de danos no DNA e evitando a variação na taxa de divisão celular (Nazaryan-Petersen *et al.,* 2020) (Figura 4).

O bloqueio da citocinese com citocalasina-B é utilizado para identificar células binucleadas. Esse protocolo é bastante vantajoso por possuir uma metodologia já estabelecida, confiável e de custo reduzido (Fenech; Bonassi, 2011; Sommer; Buraczewska; Kruszewski, 2020; Deo; Fenech; Dhillon, 2021).

No entanto, é necessário compreender que a formação de MN não é exclusiva de doenças degenerativas do SNC, ocorrendo como resultado de uma série de fatores, muitas vezes indissociáveis. Por isso, deve-se buscar a correlação da presença de MN a outras causas de dano celular a fim de descartar casos que possam levar a interpretações e generalizações equivocadas quanto aos resultados associados, neste contexto, ao AVCi.

Com base nas informações apresentadas, evidencia-se que a presença de MN pode aumentar em resposta a diversos estressores orgânicos, sendo que o AVCi não é uma exceção. Dado o caráter deletério dessa doença, é essencial compreender os danos celulares causados por ela para melhorar a qualidade do tratamento oferecido ao indivíduo e promover condições para uma reabilitação funcional no limite operacional que as sequelas permitam.

Figura 4: Mecanismos celulares de formação de Micronúcleos.



Fonte: Adaptado de Fenech *et al*., (2020) e Nazaryan-Petersen *et al*., (2020).

3.6 Pressão Arterial e os riscos do AVC

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) por sua condição de cronicidade e vinculada a outros fatores, torna seu manejo clínico um desafio para o controle e prevenção. A presença de alterações na função e na estrutura de órgãos, a obesidade visceral e as doenças metabólicas têm um impacto negativo na promoção do cuidado ao indivíduo (Malachias *et al.,* 2016). Por sua classificação como DCNT e com dados que apontam ser a mais prevalente na população, a HAS está também diretamente

associada a outras DCV, que por nexo causal são responsáveis como causas de hospitalização e óbito no Brasil (Ribeiro *et al.,* 2016).

As DCV possuem cerca de 9,56% de internamentos hospitalares registrados na rede pública de saúde brasileira, com um total de 1.106.916 de indivíduos assistidos no ano de 2021, o que denota a relevância do cuidado a este eixo das DCNT (DATASUS, 2021).

Em um estudo descritivo transversal realizado no Brasil em 2019, foi detectado que cerca de 23,9% dos indivíduos entrevistados relataram algum grau de HAS, sendo que entre estes a maioria recebeu orientação médica, 66,1% receberam assistência nos serviços de saúde pública e quase metade destes indivíduos (45,8%) foram atendidos na atenção primária em saúde (Malta *et al.,* 2022).

Neste mesmo sentido, a pressão arterial média elevada em indivíduos com HAS está associada a um risco aumentado de AVCi, com prevalência para idosos, sexo masculino, e indivíduos com IMC elevado (Wang *et al.,* 2023). Fatores de risco parecem impactar de forma desproporcional em relação à idade, o que sugere que os modelos preditivos devem levar em consideração o fato de que cada faixa etária tem padrões distintos de comportamento que induzem o evento cerebrovascular (Hunter; Kelleher, 2023).

A PA que se encontra na faixa alvo durante a fase aguda do AVCi (130/80mmHg) está associada ao nível de comprometimento e à gravidade do AVCi de forma preditiva para os três (3) meses subsequentes ao evento, com caráter negativo no prognóstico de recuperação (Kakaletsis *et al.,* 2023).

Torna-se fundamental que fatores de risco que são modificáveis sejam alterados. A obesidade geral e abdominal, a HAS e a DM são prevalentes e devem ser manejadas terapeuticamente com estratégias de prevenção primária de saúde (Efremova *et al.,* 2023). Associado à condição de alterações provocadas pela HAS, o IMC é agregado como um potencializador da doença, estando envolvido na gênese de DCV e no risco de AVCi em indivíduos com DM o que parece, de acordo com o estudo de Song *et al*., (2022), estar aumentada para o sexo feminino obeso.

Na pesquisa desenvolvida por Jee e colaboradores (2022) foram observadas as mesmas inferências no efeito do IMC sobre o risco de DCV e AVC, que parecem ser proporcionalmente maiores do que o efeito produzido por alterações da PA e da bioquímica sanguínea, explicando, assim, uma maior proporção do risco de AVC do

que do risco de doença isquêmica cardíaca associados ao excesso de massa corporal.

Outros estudos apontam o risco de um IMC elevado, para ambos os sexos, em relação ao desenvolvimento de doenças do aparelho circulatório que podem culminar com o AVCi. No entanto, salientam que existem variações quanto à correlação do IMC com o impacto deste sobre o AVCi com o passar dos anos, inferindo a existência de um potencial variação no comportamento do indivíduo e ambiente para a patogênese da doença (Ahn *et al.,* 2022; Zan *et al.,* 2022; Horn *et al.,* 2023).

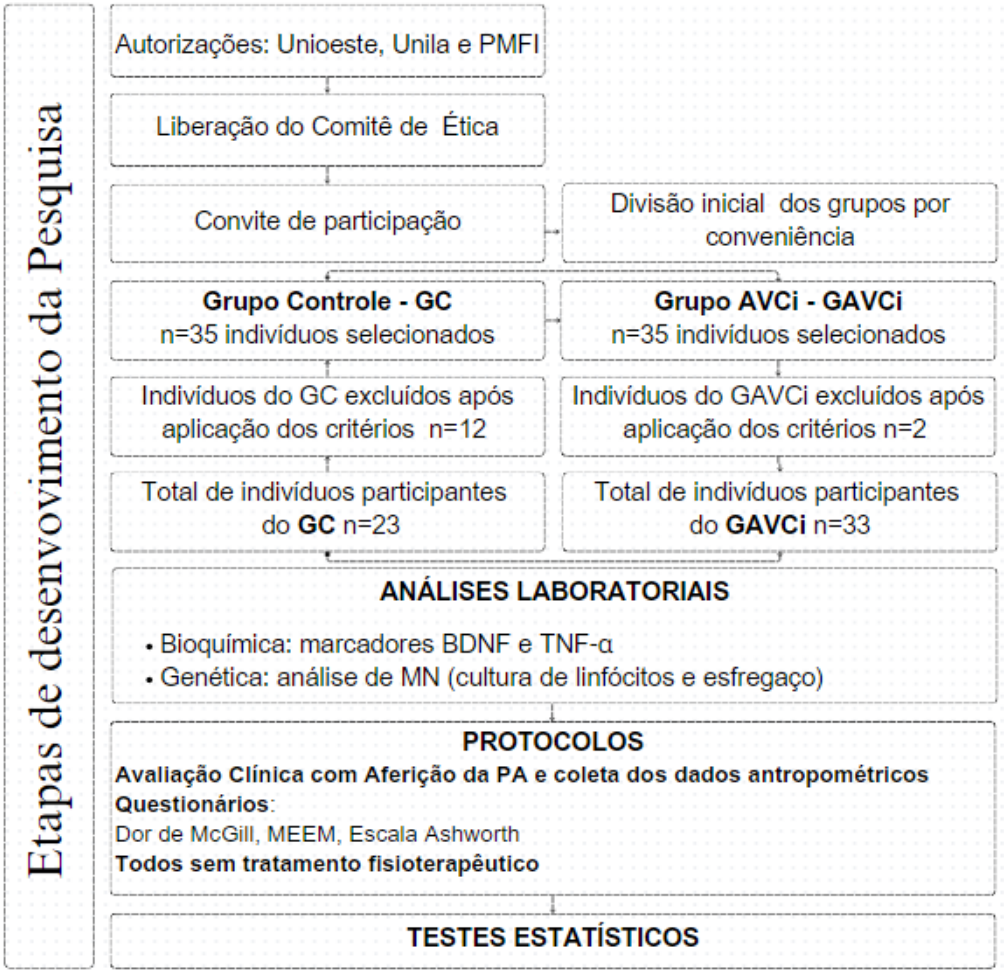
Outro aspecto que devem ser considerados sobre o IMC é a sua correlação com comorbidades. Em indivíduos de meia-idade a gordura corporal pode estar diretamente relacionada ao risco de estados demenciais não mediados por inflamação. Em contraste, na idade avançada um IMC elevado pode promover uma estabilidade neurológica, especialmente se houver um controle homeostático da inflamação (Karlsson *et al.,* 2022). Já a presença de sobrepeso e de obesidade durante toda a vida adulta aumentam o risco de AVCi. Paradoxalmente, observam-se mais eventos isquêmicos no transcorrer deste período do que em períodos posteriores com idades mais avançadas (Horn *et al.,* 2023)

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal observacional, descritivo e com abordagem quantitativa conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, revisada em 2013, do *Good Clinical Practice guidelines of the International Conference on Harmonisation* e das determinações éticas preconizadas na resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde - CNS (BRASIL, 2012). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste, com o número do parecer 6.160.894 expedido em 04 de julho de 2023 (Anexo A). A pesquisa foi estruturada da seguinte maneira (Figura 5):

Figura 5: Fluxograma com as etapas metodológicas delineadas para a pesquisa.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

A pesquisa foi conduzida pela Unioeste, Campus de Cascavel, com colaboração da equipe de pesquisadores do Laboratório de Pesquisa em Ciências Médicas (LCPM) da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (Unila), com autorização (Anexo B) da Prefeitura Municipal de Foz do Iguaçu (PMFI) e suporte operacional da rede municipal de saúde.

4.2 Indivíduos Selecionados - População de Referência e n amostral

A seleção da amostra foi realizada após a obtenção de parecer favorável do comitê de ética para o início da pesquisa. Inicialmente, foi realizada uma triagem para identificar quantos indivíduos acometidos por AVCi estavam aguardando para começar o tratamento terapêutico no sistema de agendamento on-line da rede pública de saúde de Foz do Iguaçu no mês de agosto de 2023. Esses indivíduos foram selecionados com base em seu *status* de tratamento, não havendo uma expectativa inicial sobre a composição total de participantes do estudo no grupo com AVCi (GAVCi). Não obstante a isso, o grupo controle (GC) foi selecionado mantendo a amostra por conveniência proporcional dentro dos critérios de inclusão estabelecidos para ambos os grupos.

Com base na triagem inicial, aproximadamente 78 indivíduos com AVCi estavam na fila de espera para tratamento e foram selecionados para verificação. Após a análise dos prontuários e contato telefônico, foi possível identificar 35 indivíduos com AVCi na fase subaguda da doença, com um intervalo de 30 a 90 dias desde o evento isquêmico, apresentando uma média de 43 dias pós-ocorrência. Nenhum dos participantes havia iniciado o tratamento fisioterapêutico.

Com a seleção de um grupo de 35 indivíduos com AVC isquêmico (AVCi) após a aplicação dos critérios estabelecidos, foi necessário buscar um grupo adicional para compor o grupo controle. Para a formação do GC optou-se por uma amostragem por conveniência, incluindo indivíduos potencialmente saudáveis que participam dos programas de intervenção da equipe multiprofissional, com ações voltadas para a população adulta e idosa no município de Foz do Iguaçu.

Os participantes do GC foram selecionados com base na facilidade de acesso geográfico às unidades básicas de saúde onde são referenciados para tratamento clínico e ambulatorial, quando necessário, além de sua participação semanal nas

ações oferecidas pela equipe multiprofissional. É importante destacar que essas atividades são classificadas como recreativas, voltadas ao convívio social e à promoção do bem-estar biopsicossocial da população adstrita à unidade básica de saúde, funcionando como um elemento promotor de saúde.

Os participantes foram selecionados com base em sua acessibilidade e disponibilidade, o que permitiu a realização da pesquisa com otimização logística e economia de recursos.

4.3 Critérios de Inclusão

Os indivíduos foram avaliados para elegibilidade no estudo conforme os seguintes critérios:

I. idade ≥ 45 anos, aplicável a indivíduos de ambos os sexos e ambos os grupos;
II. para o GAVCi: AVCi sofrido no interstício de tempo entre 30 dias a 90 dias da data do evento inicial;
III. estar em tratamento ambulatorial para o quadro clínico da doença no serviço municipal de saúde do município de Foz do Iguaçu, pertencente à rede SUS;
IV. possuir cuidador presente durante as intervenções;
V. para o GC: indivíduos devem participar de um dos grupos de atividades semanais oferecidos à comunidade;
VI. ter acompanhamento clínico no serviço municipal de saúde do município de Foz do Iguaçu, pertencente à rede SUS.

4.4 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram:

I. impedimento de participação de natureza médica manifesta vinculado ao estudo;
II. ter iniciado qualquer atividade física ou reabilitação em serviço público ou privado de saúde;
III. possuir lesões por pressão;
IV. estar em tratamento para qualquer doença metabólica, infecciosa ou autoimune manifesta;

V. autodeclaração de uso de tabaco sob qualquer forma;
VI. diagnóstico pré-AVCi de doença demencial de qualquer natureza;
VII. estar em tratamento oncológico de qualquer natureza;
VIII. não ser capaz de se comunicar verbalmente;
IX. ter sido acometido por fraturas em fase de consolidação durante a coleta;
X. identificação pelo pesquisador de quaisquer critérios de exclusão aplicáveis que não tenham sido previamente declarados pelo participante ou seu acompanhante.

4.5 Riscos Envolvidos

Pesquisas que envolvem seres humanos incluem um risco específico caracterizado como “dano”. “Esse dano poderá ser associado ou decorrente da pesquisa - agravo imediato ou posterior, direto ou indireto, ao indivíduo ou à coletividade, decorrente da pesquisa” (Resolução Conep/MS nº. 466/2012 - II - Termos e definições).

Com o objetivo de minimizar possíveis constrangimentos, foram adotadas medidas para reduzir o desconforto dos participantes durante as entrevistas. Essas medidas incluíram o agendamento prévio para a realização das entrevistas em um ambiente restrito e na presença de apenas um pesquisador responsável.

Além disso, os participantes tinham a liberdade de desistir da pesquisa a qualquer momento, conforme estipulado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que foi obrigatoriamente assinado no momento da aceitação (ver tópico 4.7).

É importante ressaltar que os exames laboratoriais podem causar desconforto emocional e pequenos hematomas após a coleta de sangue. Para minimizar esses problemas o procedimento foi realizado por um profissional qualificado em um ambiente apropriado, com o indivíduo recebendo total apoio da equipe e todos os esclarecimentos necessários.

Os dados para análise foram identificados por números, e os nomes dos participantes foram removidos para reduzir qualquer possibilidade de identificação direta. A numeração também foi utilizada nas entrevistas.

4.6 Benefícios

A pesquisa pretende prover informações a respeito das interações que existem entre os fatores biológicos, os hábitos de vida, o perfil clínico e os danos genéticos no AVCi. Com os resultados obtidos, pretende-se fornecer informações relevantes para a compreensão dos fenômenos que envolvem as dimensões que afetam a qualidade de vida dos indivíduos e as consequências devastadoras do AVCi.

4.7 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Todos os participantes foram devidamente informados sobre os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa. Foi assegurado que cada indivíduo compreendesse completamente a natureza do estudo e as implicações da sua participação. Essa orientação foi fornecida de forma clara e detalhada, e os participantes tiveram a oportunidade de esclarecer quaisquer dúvidas antes de tomar sua decisão.

A participação na pesquisa estava condicionada à assinatura obrigatória do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este documento foi assinado por todos os participantes ou, na impossibilidade de obtenção da assinatura do próprio indivíduo, por seu representante legal. A assinatura do TCLE confirmou que os participantes estavam de acordo com os termos da pesquisa e que haviam sido suficientemente informados para tomar uma decisão consciente sobre sua participação (Apêndice A).

4.8 Coleta de Dados e Amostras

Os dados sociodemográficos foram obtidos a partir do prontuário eletrônico da rede municipal de saúde (PMFI) dos indivíduos que aceitaram participar da pesquisa. Esses dados são parte das informações públicas fornecidas para controle, manejo e estratificação do atendimento, e o acesso a essas informações é restrito apenas aos profissionais cadastrados e habilitados. Apenas o pesquisador teve acesso a estes dados.

Na data previamente agendada foram verificados os dados sociodemográficos e, quando identificadas informações incompletas, elas foram complementadas. Adicionalmente, durante a avaliação, foram coletadas informações sobre o uso de medicamentos e seu quantitativo para ambos os grupos, os quais foram tabulados. Os dados antropométricos, incluindo massa corporal (MC), estatura, índice de massa corporal (IMC), e amostras de material biológico (5 mL de sangue periférico) para a análise de biomarcadores e estudos genéticos também foram coletados. Além disso, foram realizadas avaliações da cognição e da dor por meio da aplicação dos questionários selecionados para o estudo. O objetivo foi correlacionar o impacto do AVCi nos aspectos multidimensionais do indivíduo e em sua condição geral.

4.9 Protocolos

4.9.1 Protocolo para avaliação neuromotora, cognitiva e sensorial dolorosa

Os indivíduos que atenderam previamente aos critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo. Para estes, foi realizado o agendamento no período matutino, pois para a coleta de sangue periférico venoso era necessário estar em jejum. A coleta ocorreu em unidade de saúde pública habilitada para os procedimentos. Neste dia foram também registrados dados relativos à aferição da PA em repouso, medidas de MC e estatura, além das demais informações sociodemográficas, uso de medicação e outros dados pertinentes ao estudo e que não constavam na ficha cadastral existente na plataforma habilitada para o serviço público.

Os questionários da pesquisa eram autoaplicáveis e foram validados em língua portuguesa, no entanto, em alguns casos o suporte do avaliador foi necessário para a correta interpretação das asserções. A avaliação clínica foi realizada em ambiente reservado e a identidade dos indivíduos/participantes foi mantida em sigilo.

Os dados foram registrados e organizados em uma base de dados eletrônica (Microsoft® Office Excel, Windows) para tabulação e conferência das informações antes de submetê-las à análise estatística. As avaliações clínicas incluíram:

a) percepção da dor: foi utilizado o questionário de Dor de McGill, conforme proposto por Pimenta e Teixeira (1996). Esse questionário permite a mensuração de descritores relacionados à dor e ao seu índice, e o número de descritores corresponde

aos verbetes que podem ser escolhidos pelo indivíduo queixoso da dor, sendo o maior índice possível igual a 20, já que só é possível a escolha de um único verbete por subgrupo. O índice de dor foi obtido através da somatória dos valores de intensidade dos descritores escolhidos. O valor máximo possível é de 78 (Anexo C).

Os índices são obtidos totalizando os quatro componentes do questionário, sendo eles: padrões sensitivo, afetivo, avaliativo e subgrupo de miscelânea. Além desses parâmetros existe ainda a escala de intensidade de (0 a 5), que está relacionada a um diagrama corporal para a representação do local da dor e a caracterização de aspectos como regularidade, periodização e duração da queixa dolorosa.

Este questionário é o instrumento existente mais aplicado para avaliar a dor sob o prisma multidimensional, sendo que a compreensão de sua elaboração foi calcada no referencial teórico da fisiologia da dor (Drewes *et al.,* 1993).

Sobre as implicações de alguma universalidade quando se trata de quadros dolorosos, ressalta-se que indivíduos com diferentes vertentes culturais e econômicas relatam experiências dolorosas semelhantes, pois tendem a escolher palavras com o mesmo peso para a descrição de sua experiência de dor (Barros; Colhado; Giublin, 2016).

b) avaliação cognitiva: foi aplicado o Miniexame do Estado Mental (MEEM) com o intuito de avaliar os aspectos relativos à saúde cognitiva e à função executiva e comportamental dos indivíduos da amostra (Folstein; Folstein; Mchugh, 1975; Brucki *et al.,* 2003). O MEEM tem estrutura segmentada e analítica em dois eixos, o primeiro com foco na orientação, memória e atenção, com pontuação máxima de 21 pontos e o segundo que pretende explorar as habilidades específicas do avaliado, como nomear e compreender, com pontuação máxima de 9 pontos, sendo atingido um máximo de 30 pontos (Folstein; Folstein; Mchugh, 1975).

O desempenho cognitivo satisfatório relaciona-se com a maior pontuação, abordando questões referentes à memória recente, ao registro da memória imediata, à orientação temporal e espacial, à atenção e ao cálculo e linguagem. Distúrbios como afasia, apraxia e perda da habilidade construcional foram observados ao aplicar o instrumento. Porém, existe influência do nível de escolaridade sobre os escores totais do MEEM. Desse modo, Brucki e colaboradores (2003) adotaram notas de corte diferentes para pessoas com distintos graus de instrução. Portanto, é necessário

balizar cada grau de instrução e sua pontuação de corte, a saber: 25 pontos para pessoas com escolaridade de 1 a 4 anos; 26,5 pontos para 5 a 8 anos; 28 para aqueles com 9 a 11 anos e 29 para mais de 11 anos, considerando a recomendação de utilização dos escores de cortes mais elevados (Anexo D).

c) avaliação da espasticidade: foi aplicada a Escala de Ashworth modificada (Kaya *et al.,* 2011). A avaliação do GAVCi foi feita por um único pesquisador treinado com habilidades em fisioterapia para compreender as nuances da espasticidade e reduzir o viés de interpretação. Todos os indivíduos foram avaliados na posição sentada, com o membro superior afetado pelo AVCi posicionado em supinação, com flexão de cotovelo e ombro em posição neutra. Após a acomodação da posição, o avaliador promoveu a extensão do antebraço até o limite anatômico (quando possível), com posterior classificação do grau de espasticidade. Em caso de dúvidas quanto à classificação do grau de espasticidade, aguardava-se 05 minutos e outro arco de movimento era provocado passivamente. Cabe salientar que o avaliador executava o mesmo movimento no membro contralateral para ciência do avaliado sobre o movimento que ocorreria. As escalas de Ashworth são medidas clínicas primárias de espasticidade e são de pronto emprego para a investigação de dados clínicos, entre eles a presença de dor, estando amplamente disponíveis para os clínicos e investigadores (Anexo E).

Bryan Ashworth desenvolveu a escala original para avaliar a eficácia clínica do carisoprodol em doentes com esclerose múltipla, pontuando a escala em 5 níveis de percepção. Bohannon e Smith modificaram a escala original adicionando mais um grau 1+, chegando ao total de 6 pontos para melhorar a adequar os graus inferiores, o que foi denominado como Escala Modificada de Ashworth (MAS). A MAS omitiu o grau adicional de 1+ e redefiniu o grau 2 com o objetivo de aprimorar a confiabilidade (Alibiglou *et al.,* 2008).

4.9.2 Aferição de Pressão Arterial

Segundo as diretrizes de verificação da PA, o procedimento deve ser realizado em ambos os braços. No entanto, a espasticidade pode alterar o resultado do procedimento, e, portanto, houve uma adaptação para a aferição no membro superior não comprometido para o GAVCi. A verificação foi realizada com três medidas com o

intervalo de 1 minuto, sendo orientada utilização da média das duas últimas em caso de valores superiores de PA acima de 130/85 mmHg, não sendo necessárias medidas adicionais. O protocolo estabelecido determina que o indivíduo deve estar em silêncio, com repouso de 3 a 5 minutos em ambiente controlado e sem ruídos inesperados (Stergiou *et al.,* 2018a).

Os avaliados foram orientados a esvaziarem a bexiga antes da verificação, sendo também questionados sobre a prática de exercícios, o uso de tabaco sob qualquer forma e o uso de bebidas alcoólicas ou de café no intervalo de tempo anterior à medida (30 minutos antes). Todos que puderam executar o procedimento dentro das diretrizes foram orientados a ficarem sentados com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado, com o braço na altura do coração, apoiado, com a palma da mão voltada para cima e usando vestimentas soltas, sem formação de garrote.

Para a aferição do GC e GAVCi foram utilizados dois conjuntos de esfigmomanômetros da marca *Tycos Welch Durashock* D44®, homologados pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO), adquiridos para esse fim, sem uso regular para as demais demandas da unidade de atendimento, possuindo, um deles, manguito adaptado para pessoas obesas (Joosten *et al.,* 2019).

Ainda se tratando da população avaliada, ressalta-se que foram adotadas as seguintes medidas de atenção para a verificação da PA em idosos:

a) maior frequência de hiato auscultatório, que subestima a verdadeira pressão sistólica;

b) pseudo-hipertensão, caracterizada por nível de PA falsamente elevado em decorrência do enrijecimento da parede da artéria, condição que pode ser minimizada por meio da manobra de Osler. Esta tem como objetivo verificar o nível de esclerose da artéria que consiste na inflação do manguito até o desaparecimento do pulso radial. Em caso de permanência do pulso considera-se o indivíduo Osler positivo (Mishriki, 2023).

No caso de indivíduos obesos o uso de manguitos proporcionais à circunferência do braço foi considerado, sendo a leitura verificada três vezes e obtida a média (Stergiou *et al.,* 2018b).

4.9.3 Medidas Antropométricas

A massa corporal (MC) e a medida da estatura dos indivíduos foram executadas com uma balança antropométrica digital homologada pelo INMETRO, da marca Toledo® modelo 2098PP300, com amplitude de pesagem e capacidade de 300 kg, área de apoio de 50 x 50 cm e estatura máxima mensurável do estadiômetro de 2,2 m (220 cm). Os indivíduos verificaram a MC voluntariamente ou foram auxiliados pelo cuidador ou avaliador. Ficaram descalços e com o mínimo de vestimentas possíveis. Em casos específicos onde o indivíduo persistia em um padrão espástico flexor, foram elaboradas duas medidas, a primeira com a cadeira de rodas e o indivíduo, e a segunda somente com a cadeira de rodas e os valores subtraídos, configurando a medida indireta.

No caso de indivíduos que não puderam manter a posição ortostática devido à espasticidade do membro inferior afetado, foi utilizada a medida em fita métrica com o indivíduo em decúbito dorsal em maca hospitalar para a verificação da estatura (Martins, 2009).

4.9.4 Coleta e Processamento de Amostras Biológicas

A coleta de sangue foi realizada nas unidades de saúde pública municipal de Foz do Iguaçu, por profissionais qualificados e designados especificamente para a pesquisa (ver tópico 4.5). Os participantes foram submetidos à coleta de sangue periférico em um ambiente reservado e estavam em jejum no momento do procedimento. O sangue foi coletado em tubos contendo ativador de coágulo. Após a coleta os tubos foram armazenados em embalagens refrigeradas e transferidos imediatamente para processamento no laboratório da Unila (LCPM).

As amostras foram utilizadas para avaliação dos MN esfregaço e cultura de linfócitos na forma *in natura* (gotas). Para análise dos biomarcadores BDNF e TNF- α e cultura de linfócitos, as amostras foram centrifugadas por 15 minutos, a 10.000 rpm, 4 °C, e os componentes da amostra foram transferidos para tubos novos e armazenados em freezer a -20 ºC.

4.9.5 Cultura de Linfócitos e Esfregaço em lâmina

Para a contagem de MN foram utilizadas duas técnicas distintas, a primeira para a produção e posterior contagem dos MN, elaborada a partir da cultura de linfócitos do sangue periférico total. A coleta ocorreu em acordo com a técnica descrita por Fenech (2000) com posterior adaptação de Santovito e Gendusa (2020).

A cultura foi preparada ao se adicionar 0,5 mL de plasma e 7 gotas de sangue total em um frasco de cultura contendo 4,5 mL de RPMI, 1 mL de soro fetal bovino, 150 µL de fitohemaglutinina (PHA) e 100 µL de solução antibiótica. As culturas foram então levadas para a incubadora a 37°C em ambiente umidificado contendo 5% de CO_2. Após o transcorrer de 44 horas de incubação foi adicionado 18 µL de citocalasina B (6 µg/mL) para bloqueio da citocinese.

Transcorridas 72 horas, a amostra foi transferida para outros tubos e centrifugada a 800 rpm durante 5 minutos. O sobrenadante produzido foi descartado e 10 mL de solução hipotônica gelada de cloreto de potássio (KCl) 0,075 M, foi adicionada ao conteúdo restante e, novamente, centrifugado a 800 rpm por mais 5 minutos. A precipitação resultante foi fixada em uma solução metanol/ácido acético (3:1) com a adição de formaldeído e centrifugada por mais 5 minutos. Este processo de fixação foi executado por duas vezes e a suspensão resultante depositada, por gotejamento, em lâminas de vidro limpas e secas ao ar ambiente.

As lâminas foram então coradas com Giemsa 5%, lavadas em água corrente e analisadas utilizando-se um microscópio de luz com ampliação de 1000x (Primo Star Zeiss®). Paralelo ao cultivo de leucócito foi utilizada uma segunda técnica de esfregaço (distensão sanguínea). Este procedimento consiste em espalhar uma gota de sangue em um movimento único e uniforme na superfície da lâmina de vidro para leitura, com uso de uma lâmina extensora mais estreita com o intuito de formar uma película de sangue uniforme. As lâminas foram coradas seguindo os princípios já mencionados com Giemsa 5% e os achados contabilizados utilizando-se o mesmo protocolo de leitura (Alves, 2020).

De cada indivíduo foram analisados 50 linfócitos binucleados e 2.000 hemácias de esfregaço sanguíneo. Para a definição de MN em eritrócitos foram utilizados como critérios: padrão da coloração e plano óptico similares ao núcleo de células nucleadas; bordas claramente identificáveis, circulares ou ovais e diâmetro

entre 1/16 e 1/3 dos núcleos principais. Além dessas características, no caso da cultura de linfócitos, as células deveriam ser binucleadas e o MN não poderia estar conectado ao núcleo (Bain, 2016; Santovito; Gendusa, 2020). O ensaio de MN é uma das técnicas citogenéticas mais validadas para avaliar danos cromossômicos em humanos (Sommer *et al.,* 2020; Rodrigues *et al.,* 2021).

4.9.6 Análise dos Biomarcadores BDNF e TNF- α

Para a dosagem do TNF-α a partir do plasma sanguíneo foi utilizado o kit comercial *Human* TNF-α (*Tumor Necrosis Factor Alpha*) ELISA Kit, *Elabscience*® (E-EL-H0109). Da mesma forma, para a dosagem do BDNF foi empregado o kit *Human/Mouse* BDNF *DuoSet* ELISA Kit, *Bio-techne*® R&D *Systems* (# DY248).

Ambos os kits foram utilizados conforme as diretrizes fornecidas pelos fabricantes. A leitura das amostras foi realizada em um leitor de microplacas (Celer® modelo Polaris) ajustado para um comprimento de onda de 450 nm, e os resultados foram expressos em picogramas por mililitro (pg/mL). As análises foram realizadas com base nas amostras de sangue coletadas, que foram processadas e armazenadas de acordo com os protocolos estabelecidos. Esses procedimentos foram seguidos rigorosamente para garantir a integridade e a precisão dos resultados obtidos.

4.10 Análise de Dados e Estatística

No presente estudo, após a aplicação dos critérios de exclusão, foram avaliados 56 indivíduos, dos quais 33 possuíam AVCi (GAVCi) e 23 (GC) eram potencialmente saudáveis. Estes dois grupos de indivíduos foram comparados entre si por meio de estatísticas descritivas e inferenciais, sendo os procedimentos descritos a seguir:

As variáveis quantitativas de ambos os grupos foram avaliadas quanto aos pressupostos de normalidade (Teste de Shapiro-Wilk) e homocedasticidade (Teste F). As variáveis que se encontravam em acordo com tais pressupostos foram comparadas por meio do Teste-t para Amostras Independentes, enquanto as demais foram comparadas entre os grupos por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney-U. Para todos os testes foi adotado um nível de significância de 0,05. Elas foram

apresentadas por meio de tabelas com os valores mínimos, máximos, médios e respectivos desvios-padrão.

Devido à ampla variação entre os grupos, e considerando as principais variáveis de interesse: massa corporal (MC), pressão sistólica (PS), pressão diastólica (PD), medicamentos, MN cultura, MN esfregaço, TNF-α e BDNF, foi realizado o pareamento dos dados dos indivíduos utilizando-se o escore de propensão e análise de partição de variância. Essas variáveis foram organizadas em quatro matrizes e inter-relacionadas entre si. As variáveis idade, sexo, massa corporal (MC), pressão diastólica (PD) e pressão sistólica (PS) foram agrupadas na matriz "Clínica". Os grupos AVCi e GC foram alocados na matriz "Grupo". As medicações utilizadas pelos indivíduos foram inclusas na matriz "Medicamentos", e os biomarcadores BDNF, TNF-α, bem como MN cultura e MN esfregaço foram classificados na matriz "Bioquímica". Por fim, as escalas de espasticidade de Ashworth, de Dor de McGill e do MEEM foram incluídas na matriz “Status Funcional”.

Desse modo, para a realização do escore de propensão foi inicialmente efetuada a regressão logística, sendo selecionadas como variáveis preditoras aquelas que inicialmente apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos ($p < 0,05$) nas análises univariadas. Para a realização da regressão logística binária entre os grupos (grupo controle - GC x grupo intervenção - GAVCi), algumas etapas foram cumpridas, como segue: obtenção de um modelo final após teste para todas as interações múltiplas possíveis, usando a maximização da função de Wald e estatística de Hosmer-Lemeshow para verificar o ajuste dos modelos.

Em seguida o algoritmo de correspondência identificou os pares correspondentes (um indivíduo do GAVCi e um do GC) dentro de um intervalo de proximidade numérica de 0,00001 e, em seguida, se não for possível encontrar mais indivíduos, o algoritmo identificou os pares correspondentes em uma proximidade de 0,0001 e assim por diante, até um intervalo de 0,1. Uma vez ultrapassado esse limite, os demais indivíduos do GC são excluídos (Seong *et al.* 2014; Zhai; Gu; Liu*,* 2016).

As variáveis utilizadas para o score de propensão foram apresentadas por meio de tabelas com os valores dos primeiros e terceiros quartis, médios e respectivos desvios-padrão. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do Teste-t para amostras pareadas, ou pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney-U.

Foi também realizada a análise de partição de variância, testando os efeitos das diferentes matrizes de variáveis independentes (eixo x - grupos GC x AVCi, Clínica, Bioquímica, Medicamentos) sobre os valores da matriz de variáveis dependentes relativas ao Status Funcional (dor, saúde mental e grau de Ashworth), sendo o resultado apresentado em um variograma.

A distância baseada em uma análise de redundância parcial (dbRDA) foi usada para testar o efeito de cada matriz de variáveis independentes, sendo os resultados interpretados em conjunto. O dbRDA parcial foi calculado usando a função “rda” com a distância *'Bray-Curtis'* do pacote ‘vegan’ (Oksanen *et al.,* 2023), e o coeficiente de determinação (r^2), que representa a contribuição das variáveis, foi apresentado em um gráfico de barras.

Todas as análises foram realizadas utilizando o *software* R (*R Core Team*, 2021), considerando uma significância de $p < 0,05$.

4.11 Desfechos

Foram obtidos dois possíveis desfechos descritos a seguir.

Desfecho Primário: consistiu na análise e na relação dos dados bioquímicos coletados (BDNF, TNF-α e MN) e sua intersecção com os dados clínicos (dor, cognição e espasticidade). Incidiu também no impacto que estes dados demonstraram sobre a condição geral dos indivíduos avaliados (GC e GAVCi) de acordo com os protocolos estabelecidos e desenvolvidos para esta pesquisa, com o franco objetivo de fornecer informações relevantes para o manejo e o tratamento adequado da população afetada.

Desfecho Secundário: consistiu em correlacionar e compreender como fatores associados às condições específicas da população da amostra relacionadas ao IMC, à PA e ao uso da polifarmácia se relacionam com a presença de MN, BDNF e TNF-α, e como estes colaboram com o caráter multifatorial do AVCi, sua gravidade e estabilização funcional.

5. RESULTADOS

5.1 Indivíduos Excluídos do Estudo

Na fase de coleta para este estudo foram selecionados, por conveniência, 35 indivíduos para o GC e o mesmo número para o GAVCi, sendo que *a priori* ambos atendiam aos critérios estabelecidos. Contudo, a amostra final ficou composta por 23 indivíduos no GC e 33 no GAVCi em decorrência de exclusões necessárias para assegurar a qualidade e a integridade da pesquisa.

As exclusões ocorreram após a revisão dos dados obtidos dos indivíduos que omitiram condições clínicas que os impediam de prosseguir no estudo. Assim, 6 indivíduos do sexo masculino do GC foram excluídos por apresentarem resistência insulínica não declarada na coleta de material biológico, bem como um 1 indivíduo do sexo feminino com a mesma condição.

Na fase laboratorial de exames foram detectadas discrepâncias no GC nos dados obtidos para a leitura dos biomarcadores e MN. Após investigação direta com os indivíduos ou familiares, foram excluídos outros participantes com as seguintes condições não compatíveis com a seleção da amostra: 2 indivíduos com neoplasia prostática não informada, 1 com doença de Crohn do sexo feminino, 1 com intolerância severa ao glúten, também do sexo feminino, e em tratamento por um longo período, e por fim 1 indivíduo do sexo masculino que adulterou a idade mínima para participar da pesquisa (45 anos).

Para o GAVCi foram excluídos 2 indivíduos após os mesmos procedimentos de investigação da fase laboratorial. O primeiro indivíduo do sexo masculino estava em tratamento para infecção do trato urinário (ITU), resistente ao uso de fármacos e omitiu esses dados no momento da entrevista, e a segunda exclusão foi relacionada ao uso de imunossupressor (metotrexato) para tratamento de doença autoimune, não informado pelos familiares da participante.

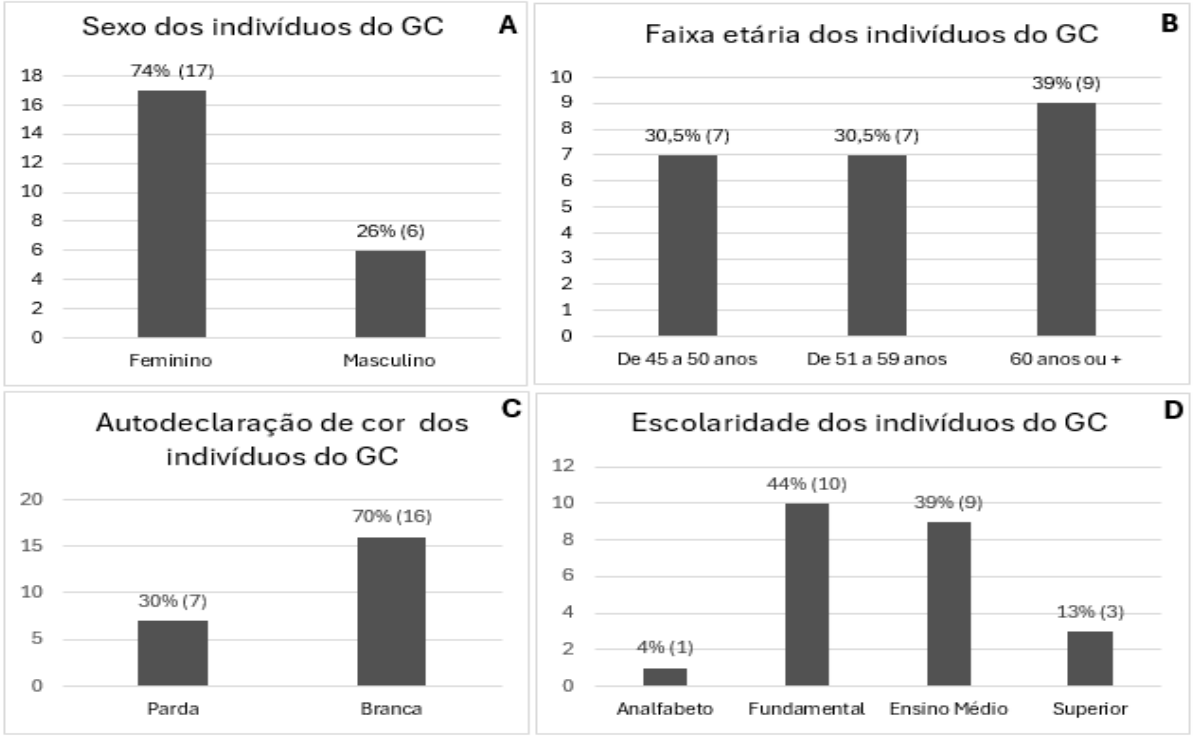
Ainda com relação aos dados laboratoriais, a cultura de linfócitos não produziu amostras viáveis em 15 unidades amostrais do grupo AVCi, restando 18 culturas íntegras para avaliação. No mesmo sentido, a contagem de MN em esfregaço no grupo controle não foi possível de ser contabilizada em um total de 5 lâminas por degradação do material após fixação.

5.2 Características da População de Estudo

Após aplicar os critérios de exclusão, a amostra final consistiu em 56 indivíduos que aceitaram participar voluntariamente da pesquisa e se enquadraram nos critérios. Dentre estes, 41% foram incluídos no GC (n = 23) e 59% no GAVCi (n = 33) (Figuras 6 e 7).

Em relação ao sexo, 40 (71,4%) indivíduos eram do sexo feminino, enquanto 16 (28,6%) eram do sexo masculino. No GC, independentemente do sexo, a faixa etária foi distribuída da seguinte forma: 7 indivíduos (30,5%) na faixa de 45 a 50 anos, 7 participantes (30,5%) entre 51 e 59 anos, e 9 indivíduos (39%) com 60 anos ou mais. No GAVCi as faixas etárias observadas foram: 5 indivíduos (15%) entre 45 e 50 anos, 9 participantes (27%) entre 51 e 59 anos, 12 indivíduos (37%) na faixa de 60 a 69 anos, e 7 indivíduos (21%) com 70 anos ou mais (Figuras 6 e 7).

Figura 6: Dados sociodemográficos do Grupo Controle.

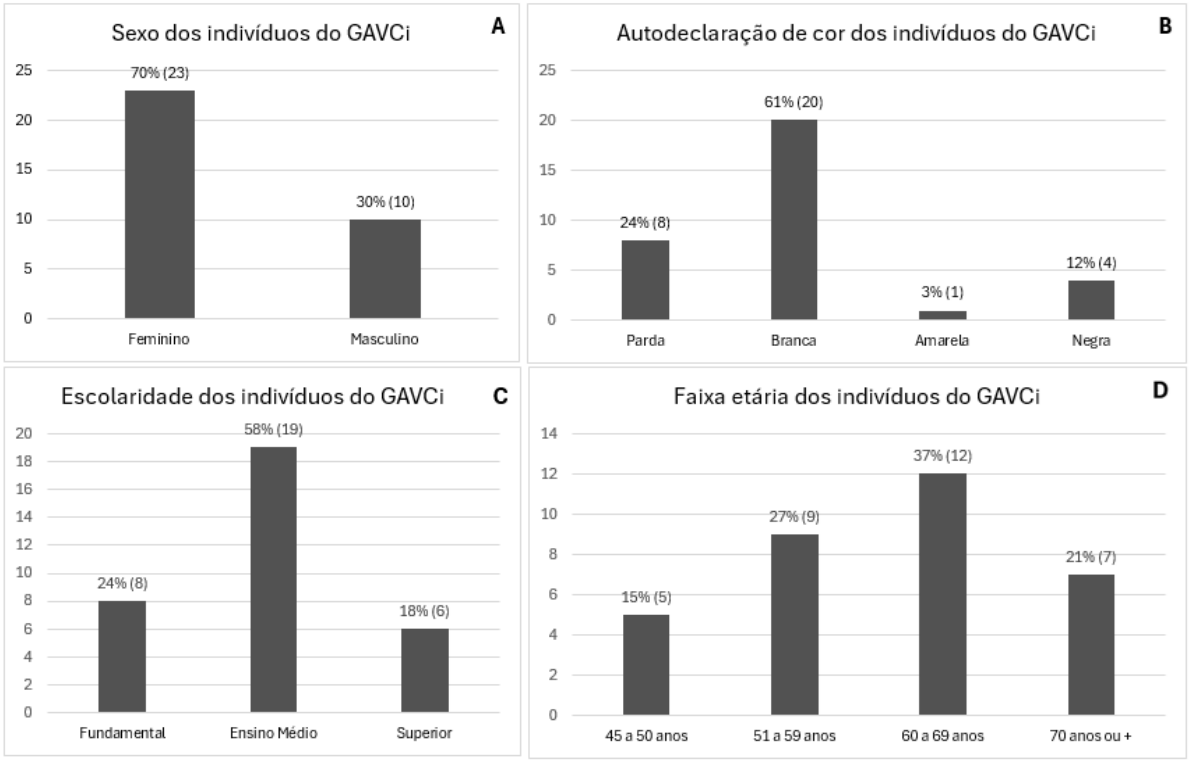


Legenda: A) Sexo dos participantes do GC; B) Idade dos participantes do GC; C) Cor autodeclarada dos indivíduos do GC; D) Faixa de escolaridade dos indivíduos do GC.

Quanto à autodeclaração étnica, no GC 70% dos participantes se declararam brancos e 30% pardos. No GAVCi, 61% se identificaram como brancos, 24% como pardos, 12% como negros, e 3% como amarelos (Figuras 6 e 7).

No que se refere à escolaridade, o GC foi composto por 4% de analfabetos, 44% com Ensino Fundamental, 39% com Ensino Médio, e 13% com Ensino Superior. No GAVCi, a distribuição foi de 24% com Ensino Fundamental, 58% com Ensino Médio, e 18% com Ensino Superior (Figuras 6 e 7).

Figura 7: Dados sociodemográficos do Grupo com AVCi.



Legenda: A) Sexo do participantes do GAVCi; B) Cor autodeclarada dos indivíduos do GAVCi; C) Escolaridade dos indivíduos do GAVCi; D) Idade dos participantes do GAVCi.

5.3 Dados Antropométricos

A comparação das variáveis antropométricas, fisiológicas e clínicas entre os 33 indivíduos com AVCi e os 23 do GC indicou diferença significativa para PS, PD e Medicação. Para PS obteve-se uma média significativamente maior ($p = 0,0047$) para indivíduos com AVCi (132,67 mmHg ± 11,12) em relação aos do GC (123,48 mmHg ± 9,82). O mesmo ocorreu para a variável PD, havendo um valor estatisticamente maior ($p = 0,0149$) para indivíduos com AVCi (83,00 mmHg ± 9,88) quando comparados ao controle (75,65 mmHg ± 9,92). Mesmo padrão foi verificado para medicação, sendo

os valores de indivíduos com AVCi significativamente maiores (4,21 ± 1,47; p < 0,0001) do que para os sem AVCi (1,04 ± 0,98) (Tabela 1).

Tabela 1: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos dados antropométricos de 33 indivíduos do GAVCi e 23 do GC. p-valor: Teste-t Independente ou Teste de Mann-Whitney U (*).

Variáveis	n	Dados ausentes	Dados finais	Mínimo	Máximo	Média	DP	p-valor
IDADE | GC	23	0	23	47	74	57,00	8,38	0,0781
IDADE | GAVCi	33	0	33	46	84	61,73	10,50	
MC | GC	23	0	23	59	96	77,35	12,10	0,7783
MC | GAVCi	33	2	31	47	110	78,58	18,08	
ESTATURA | GC	23	0	23	1	2	1,62	0,07	0,9141*
ESTATURA | GAVCi	33	3	30	2	2	1,62	0,08	
IMC | GC	23	0	23	24	35	29,42	3,71	0,6939
IMC | GAVCi	33	3	30	20	41	29,95	5,47	
PS | GC	23	0	23	100	140	123,48	9,82	**0,0047***
PS | GAVCi	33	3	30	110	150	132,67	11,12	
PD | GC	23	0	23	60	90	75,65	9,92	**0,0149***
PD | GAVCi	33	3	30	60	100	83,00	9,88	
Medicação | GC	23	0	23	0	4	1,04	0,98	**< 0,0001***
Medicação | GAVCi	33	0	33	2	7	4,21	1,47	

Legenda: GC (grupo controle); GAVCi (grupo AVCi); MC (massa corporal/Kg); IMC (índice de massa corporal - Kg/m^2); Estatura (m); PS (pressão sistólica/mmHg); PD (pressão diastólica/mmHg); DP (desvio-padrão). * Valores em negrito indicam diferença significativa.

5.4 Dados Bioquímicos

A comparação das variáveis bioquímicas entre os 33 indivíduos com AVCi e os 23 do GC indicou diferença significativa para MN cultura e MN esfregaço. Para as duas variáveis supracitadas os valores do grupo com AVCi foram significativamente maiores do que para o GC. Para MN cultura os valores de indivíduos com AVCi foram significativamente maiores (0,78 ± 0,73; p = 0,0133) do que para os indivíduos sem (0,30 ± 0,70) (Tabela 2). Para MN esfregaço os valores de indivíduos com AVCi também foram significativamente maiores (3,03 ± 3,89; p = 0,0003) do que para os indivíduos sem (0,44 ± 0,86) (Tabela 2).

Tabela 2: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos dados bioquímicos de 33 indivíduos do GAVCi e 23 do GC. p-valor: Teste de Mann-Whitney U.

Variáveis	n	Dados ausentes	Dados finais	Mínimo	Máximo	Média	DP	p-valor
MN Cultura | GC	23	0	23	0	3	0,30	0,70	**0,0133***
MN Cultura | AVCi	33	15	18	0	2	0,78	0,73	
MN Esfregaço | GC	23	5	18	0	3	0,44	0,86	**0,0003***
MN Esfregaço | AVCi	33	0	33	0	19	3,03	3,89	
TNF | GC	23	1	22	0	0	0,18	0,08	0,6243
TNF | AVCi	33	0	33	0	0	0,16	0,03	
BDNF | GC	23	0	23	0	2	0,61	0,38	0,894
BDNF | AVCi	33	0	33	0	1	0,62	0,38	

Legenda: GC (grupo controle); GAVCi (grupo AVCi); MN (micronúcleo); TNF e BDNF (biomarcadores-pg/mL); DP (desvio-padrão). *Valores em negrito indicam diferença significativa.

5.5 Protocolos

5.5.1 Grau de Ashworth

A comparação do grau de Ashworth (espasticidade) entre os 33 indivíduos com AVCi e os 23 sem (GC) exibiu diferença significativa ($p < 0,0001$), sendo que os indivíduos com AVC apresentaram uma média significativamente maior (1,47 ± 0,88) do que os indivíduos do GC (0,00 ± 0,00) (Tabela 3).

Tabela 3: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos Graus de Ashworth de 33 indivíduos do GAVCi e 23 GC. p-valor: Teste de Mann-Whitney U.

Variáveis	N	Mínimo	Máximo	Média	DP	p-valor
Grau Ashworth | GC	23	0	0	0,00	0,00	**< 0,0001***
Grau Ashworth | GAVCi	33	0	3	1,47	0,88	

Legenda: GC (grupo controle); GAVCi (grupo AVCi); DP (desvio-padrão). *Valores em negrito indicam diferença significativa.

5.5.2 Escala de Dor de McGill

A comparação dos descritores da escala de Dor de McGill entre os 33 indivíduos com AVCi e os 23 GC) indicou diferença significativa para o descritor Afetivo ($p = 0,002$), sendo que os valores foram significativamente mais elevados entre os

pacientes do GAVCi. As demais variáveis não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos (p > 0,05) (Tabela 4).

Tabela 4: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos descritores da escala de Dor de McGill de 33 indivíduos do GAVCi e 23 GC. p-valor: Teste de Mann-Whitney U ou Teste-t Independente (T).

Descritores	n	Mínimo	Máximo	Média	DP	p-valor
Sensorial | GC	23	0	7	2,43	2,56	0,286
Sensorial | GAVCi	33	0	7	3,00	2,03	
Afetivo | GC	23	0	3	0,78	0,90	**0,002***
Afetivo | GAVCi	33	0	6	1,85	1,44	
Avaliativo | GC	23	1	1	0,70	0,56	0,142
Avaliativo | GAVCi	33	0	3	0,91	0,52	
Miscelânea | GC	23	0	3	0,65	0,83	0,094
Miscelânea | GAVCi	33	0	3	1,06	0,93	
Total | GC	23	0	12	4,48	4,39	0,061
Total | GAVCi	33	0	13	6,82	3,58	

Legenda: GC (grupo controle); GAVCi (grupo AVC); DP (desvio-padrão). *Valores em negrito indicam diferença significativa.

Ao comparar os índices de dor da escala de McGill entre os 23 indivíduos do GC e os 33 do GAVCi foi possível verificar diferenças estatísticas significativas para os índices Afetivo (p = 0,001), Avaliativo (p = 0,011) e Miscelânea, de forma limítrofe (p = 0,055), todos com valores mais elevados entre os indivíduos do grupo AVC. As demais variáveis não apresentaram diferença significativa (p > 0,05) (Tabela 5).

Tabela 5: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos Índices de dor da Escala de Dor de McGill de 33 indivíduos do GAVCi e 23 CG. p-valor: Teste de Mann-Whitney U ou Teste-t Independente (T).

Índices de dor	n	Mínimo	Máximo	Média	DP	p-valor
Sensorial | GC	23	0	17	5,78	6,06	0,390
Sensorial | GAVCi	33	0	20	6,73	6,13	
Afetivo | GC	23	0	4	0,87	1,10	**0,001***
Afetivo | GAVCi	33	0	8	2,42	1,95	
Avaliativo | GC	23	0	3	1,13	1,18	0,011
Avaliativo | GAVCi	33	0	4	2,06	1,34	
Miscelânea |GC	23	0	3	0,78	1,04	0,055
Miscelânea | GAVCi	33	0	8	1,94	2,25	
Total | GC	23	0	23	8,57	8,63	0,074
Total | GAVCi	33	0	32	13,15	9,26	

Legenda: GC (grupo controle); GAVCi (grupo AVC). *Valores em negrito indicam diferença significativa.

5.5.3 Mini-exame de Estado Mental

A comparação das variáveis relacionadas ao MEEM entre os 33 indivíduos do GAVCi e os 23 do GC exibiu diferença significativa para orientação, atenção e cálculo e total, sendo estatisticamente superior para indivíduos sem AVCi (GC).

Para orientação, indivíduos do GC (sem AVCi) apresentaram uma média de 9,96 ± 0,21, e indivíduos com AVCi uma média de 9,15 ± 1,42 (p = 0,0028). A média da variável atenção e cálculo para indivíduos GC foi de 4,04 ± 0,64, e para indivíduos GAVCi foi de 2,36 ± 1,45 (p < 0,0001). Em relação ao total, o GC teve uma média de 22,57 ± 2,48 e o GAVCi de 22,00 ± 4,15 (p = 0,0005) (Tabela 6).

Tabela 6: Valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão dos dados relacionados ao mini exame de estado mental de 33 indivíduos do GAVCi e 23 GC. p-valor: Teste de Mann-Whitney U ou Teste-t Independente (T).

Variáveis	n	Mínimo	Máximo	Média	DP	p-valor "MW"
Orientação | GC	23	9	10	9,96	0,21	**0,0028***
Orientação | GAVCi	33	4	10	9,15	1,42	
Memória imediata | GC	23	2	3	2,96	0,21	0,7978
Memória imediata | GAVCi	33	2	3	2,94	0,24	
Atenção e cálculo | GC	23	3	5	4,04	0,64	**< 0,0001***
Atenção e cálculo | GAVCi	33	0	5	2,36	1,45	
Evocação | GC	23	1	3	2,70	0,56	0,1689
Evocação | GAVCi	33	0	3	2,39	0,83	
Linguagem | GC	23	3	9	5,91	2,00	0,111
Linguagem | GAVCi	33	3	9	5,15	1,64	
Total MEEM | GC	23	20	29	25,57	2,48	**0,0005*$_T$**
Total MEEM | GAVCi	33	11	29	22,00	4,15	

Legenda: GC (grupo controle); GAVCi (grupo AVCi); DP (desvio-padrão). *Valores em negrito indicam diferença significativa.

5.6 Escore de Propensão

A comparação das variáveis relacionadas ao escore de propensão entre os pares de indivíduos com AVCi e do GC exibiu diferença significativa para PS, PD, medicação e MN esfregaço, sendo estatisticamente superior para GAVCi.

Para PS, indivíduos do GAVCi exibiram uma média de 130,9 mmHg ± 10,4 e GC uma média de 123,5 mmHg ± 9,8 (p = 0,043). Para PD a média da variável para

o GAVCi foi de 82,2 mmHg ± 10,4, e para o GC foi de 75,7 mmHg ± 9,9 (p = 0,057) (Tabela 7).

Em relação à variável medicação, o GAVCi teve uma média de 3,8 ± 1,3 e o GC de 1,0 ± 1,0 (p < 0,0001). Para MN esfregaço os indivíduos do GAVCi apresentaram média de 3,6 ± 5,0 e o GC de 0,4 ± 0,9 (p = 0,005) (Tabela 7).

Tabela 7: Valores dos primeiros e terceiros quartis, medianas, médias e desvios-padrão das variáveis relativas ao Escore de Propensão de 23 indivíduos do GAVCi e 23 GC. p-valor: Teste de Mann-Whitney U ou Teste-t Independente (T).

Variáveis	N	1º quartil	Mediana	3º quartil	Média	DP	p-valor
PS | GAVCi	23	120,0	130,0	140,0	130,9	10,4	**0,043***
PS | GC	23	120,0	120,0	130,0	123,5	9,8	
PD | GAVCi	23	75,0	80,0	90,0	82,2	10,4	0,057
PD | GC	23	70,0	80,0	80,0	75,7	9,9	
Medicação | GAVCi	23	3,0	4,0	4,0	3,8	1,3	**<0,0001***
Medicação | GC	23	0,0	1,0	1,5	1,0	1,0	
MN cultura | GAVCi	16	0,0	1,0	1,0	0,8	0,8	0,065
MN cultura | GC	16	0,0	0,0	0,0	0,3	0,8	
MN esfregaço | GAVCi	18	0,0	3,0	3,8	3,6	5,0	**0,005***
MN esfregaço | GC	18	0,0	0,0	0,8	0,4	0,9	
TNF | GAVCi	22	0,144	0,156	0,193	0,166	0,031	0,610
TNF | GC	22	0,141	0,168	0,189	0,184	0,083	
BDNF | GAVCi	23	0,383	0,548	0,798	0,636	0,391	0,810 $_T$
BDNF | GC	23	0,384	0,585	0,855	0,609	0,376	

Legenda: GC (grupo controle); GAVCi (grupo AVCi); PS (pressão sistólica/mmHg); PD (pressão diastólica/mmHg); MN (micronúcleos); BDNF e TNF (biomarcadores - pg/mL); DP (desvio-padrão). * Valores em negrito indicam diferença significativa.

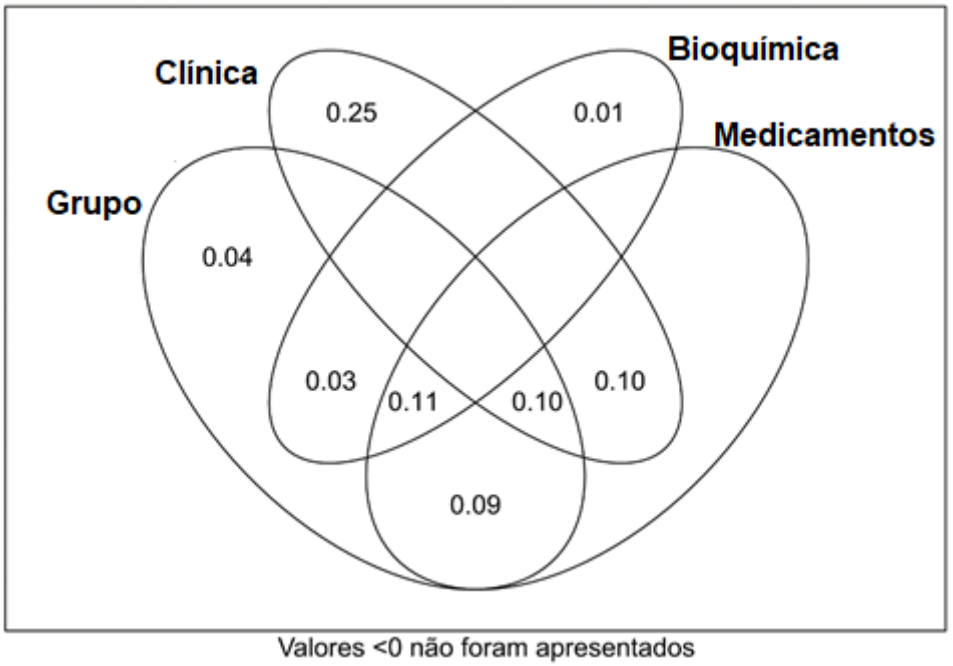
5.7 Partição da variância dos valores de SRQ20 em relação às variáveis preditoras

Na análise de partição de variância foi possível verificar que as variáveis relacionadas aos elementos clínicos foram os fatores que determinaram significativamente a variação dos dados referentes ao Status Funcional e à condição geral dos indivíduos afetados pela doença (F = 3,308, p = 0,023; Figura 8), enquanto as matrizes de dados relativas aos Grupos, Bioquímica e Medicamentos não influenciaram na variação dos escores (F= 0,512, p= 0,505; F= 0,977, p= 0,465; F= 0,378, p= 0,620; respectivamente).

Contudo, apesar de não serem significativas, foi possível calcular a partição de contribuição de cada uma das matrizes, isoladamente e combinadas, em relação ao Status Funcional. Em relação à avaliação da contribuição isolada de cada uma das matrizes, foi verificado que a diferenciação em GC e GAVCi teve um impacto de apenas 4% na variação do Status Funcional, enquanto as variáveis Clínica (MC, PA) afetaram 25%, Bioquímica apenas 1% e para a matriz Medicamentos a contribuição isolada foi nula.

Ao avaliar as contribuições combinadas foi possível verificar que o Grupo em conjunto com a Bioquímica afetou em 3% o Status Funcional dos indivíduos; o Grupo Bioquímica e Medicamentos afetaram em 11%; o Grupo Clínica e Medicamentos em 10% e o Grupo e Medicamentos em 9%.

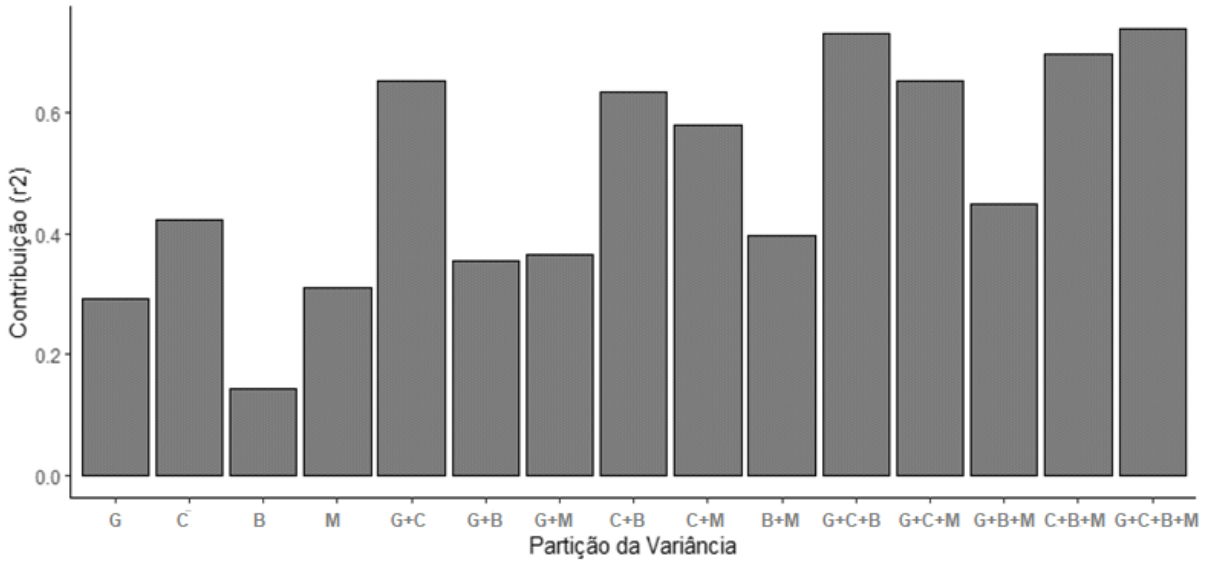
Figura 8: Partição da variância da matriz de informações do Grupo, Clínica, Bioquímica e Medicamentos, e demonstrativo das respectivas porcentagens de explicação únicas e compartilhadas.



Em análise, foi possível verificar que a contribuição das variáveis preditoras, considerando os valores dos coeficientes de determinação (r^2), resume-se em (Figura 9): a) Grupo: $r^2 = 0,29$; b) Clínica: $r^2 = 0,42$; c) Bioquímica: $r^2 = 0,14$; d) Medicamentos: $r^2 = 0,30$; e) interação entre Grupo e Clínica: $r^2 = 0,65$; f) interação entre Grupo e

Bioquímica: $r^2 = 0,35$; g) interação entre Grupo e Medicamentos: $r^2 = 0,36$; h) interação entre Clínica e Bioquímica: $r^2 = 0,63$; i) interação entre Clínica e Medicamentos: $r^2 = 0,58$; j) interação entre Bioquímica e Medicamentos: $r^2 = 0,39$; k) interação entre Grupo, Clínica e Bioquímica: $r^2 = 0,73$; l) interação entre Grupo, Clínica e Medicamentos: $r^2 = 0,65$; m) interação entre Grupo, Bioquímica e Medicamentos: $r^2 = 0,44$; n) interação entre Clínica, Bioquímica e Medicamentos: $r^2 = 0,69$; o) interação entre todas as matrizes de dados: $r^2 = 0,73$.

Figura 9: Valores de contribuição de dbRDA (r^2) das matrizes de variáveis relativas às informações do Grupo (C), Clínica (C), Bioquímica (B) e Medicamentos (M), isoladas e combinadas, sobre a matriz de dados relativa à condição geral do indivíduo.



Legenda: G (Grupo), C (Clínica), B (Bioquímica), M (Medicamentos).

6. DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo forneceram uma visão sobre a multifatorialidade das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), com ênfase específica no AVCi e suas correlações e associações. A análise dos dados revelou resultados que, em parte, corroboraram com a literatura existente sobre a inter-relação da doença, suas causas e suas consequências para o organismo, especialmente no que se refere à compreensão multifatorial dos efeitos da doença sobre a condição geral dos participantes da pesquisa (Curado *et al*., 2021; Brant *et al*., 2022; Santos *et al*.,2022).

A presença de MN e sua significância estatística entre os grupos GC e GAVCi orientaram a discussão e foram corroboradas por outros achados que contribuíram para o quadro geral observado. Entre esses achados, destacam-se as diferenças nos níveis de PA, IMC e estado de saúde mental dos grupos avaliados, que ilustraram a magnitude das alterações deletérias causadas pelas doenças cerebrovasculares.

Os biomarcadores TNF-α e BDNF, embora não tenham mostrado diferenças estatísticas significativas entre os grupos avaliados, são partícipes dos processos de reparação, manutenção e crescimento celular nas fases subsequentes ao evento cerebrovascular. Fatores como a polifarmácia, especialmente no grupo GAVCi, podem ter impactado nos resultados de leitura destes biomarcadores (Han *et al*., 2020; Caçador *et al*., 2022; Leone *et al*., 2023).

6.1 Perfil Sociodemográfico

Em relação aos GC e GAVCi, cabem algumas considerações gerais quanto à composição desses grupos. O perfil de participantes do sexo masculino foi proporcionalmente menor em relação ao total dos indivíduos da amostra, com 10 indivíduos no GAVCi (30%) e 6 indivíduos no GC (26%). Cabe, no entanto, ressaltar que a maioria das exclusões ocorreram em indivíduos do sexo masculino durante o processo de revisão dos dados informados pelos participantes já na fase laboratorial.

Quanto ao quesito escolaridade, o GAVCi apresentou a maior proporção de indivíduos com Ensino Médio, havendo 9 participantes nesta faixa (58%) e 6 (18%)

com Ensino Superior em relação ao GC no qual a predominância da amostra consistiu em 10 participantes com Ensino Fundamental (44%) e 9 (39%) com Ensino Superior. Ainda no GC, um indivíduo analfabeto compôs a amostra, fato que promoveu o devido ajuste das escalas psicométricas conforme as recomendações de uso das ferramentas. Por fim, as faixas etárias se mostraram com um perfil homogêneo dado os critérios de exclusão, com uma faixa etária mais ampla no GAVCi, onde um total de 7 participantes estavam acima dos 70 anos, perfazendo 21% da amostra deste grupo. Os aspectos etnográficos foram autodeclarados e não foram levados em consideração para qualquer uma das correlações aferidas.

6.2 Aspectos Multifatoriais

Aspectos multifatoriais da patologia indicaram uma forte intersecção de vários aspectos relacionados ao indivíduo, potencializando o impacto na população da amostra para a patologia (Yoon; Kim; Kim, 2021; González-Santos *et al*., 2023).

Foram categorizados, para esse estudo, blocos afins que permitiram a construção de matrizes analíticas, a saber: a matriz [Grupo], indivíduos do estudo. Matriz [Status Funcional] todas as escalas utilizadas (espasticidade de Ashworth, de dor de McGill e do MEEM).

A matriz [Clínica] foi composta por idade, MC, sexo, PAS e PAD; e a Matriz [Bioquímica] foi constituída pelos dados de análises laboratoriais, da cultura de MN, MN esfregaço, além da leitura de TNF e BDNF. Por fim, a matriz [Medicamentos] referiu-se ao quantitativo de medicamentos em uso pelos indivíduos da amostra, clarificando que os GC e GAVCi foram devidamente registrados para qualquer tipo de fármaco em uso no momento da coleta de dados e conferidos em revisão de prontuário.

Neste sentido, os resultados permitiram compreender que a multifatorialidade que se impõe ao indivíduo com AVCi não se expressa claramente quando os dados são analisados de forma isolada. Neste contexto, a adição da partição de variância como método bioestatístico permitiu um olhar sobre a contribuição de cada uma das variáveis preditoras, e a soma de todas permitiu a extração de dados significativos e a compreensão de boa parte da condição apresentada pelos indivíduos do GAVCi frente ao GC.

A interação entre todas as matrizes pela partição de variância resultou em um coeficiente de determinação (r^2) = 0,73, superior aos resultados obtidos quando estes eram analisados de forma independente, ou associados parcialmente a outras matrizes (Tabela 2).

Seguindo a metodologia aplicada às matrizes é possível elencar os aspectos mais relevantes que afetam o indivíduo frente a todos os resultados obtidos e na partição de variância com a soma de todos os coeficientes de determinação.

Frente ao exposto pelos dados na partição de variância foi necessário promover a discussão individual dos achados para cada matriz de variância, sendo possível traçar um panorama geral sobre a condição dos indivíduos com AVCi na fase subaguda da doença.

Para contextualizar o plano geral deste estudo foi necessário compreender as características do perfil geral dos indivíduos afetados. Um estudo publicado por Santos e colaboradores (2022) sobre a análise do AVC em múltiplas áreas brasileiras (SAMBA) forneceu um parâmetro da incidência, letalidade e condições gerais pós-AVC em várias macrorregiões do Brasil. Para a prospecção deste estudo foram eleitas quatro cidades brasileiras: Canoas e Joinville na região Sul, Sertãozinho na região Sudeste e Sobral na região Nordeste. Ao transcorrer de um ano foram registrados 932 casos de AVC por diversas causas e categorizados, sendo 784 isquêmicos, 105 hemorrágicos e 43 hemorragias subaracnóideas. As taxas de incidência foram ajustadas por 100.000 habitantes, e os dados obtidos apresentavam variação substancial entre as cidades, com 63 em Canoas, 106 em Joinville, 72 em Sertãozinho e 96 em Sobral (Santos *et al*., 2022).

No município de Foz do Iguaçu, foco deste estudo, a taxa de AVC por 100.000 habitantes, pelas mesmas causas, atingiu o número de 94 indivíduos no período de 2022, o que, em linhas gerais, permite observar uma relação com os dados das demais cidades elencadas (BRASIL, 2024).

Machline Carrion e colaboradores (2022) identificaram indivíduos que sofreram AVC na rede de atenção primária, sendo estes mapeados por agentes comunitários de saúde. O perfil dos indivíduos era formado, em sua maioria, de mulheres (52,8%) com uma idade média de 66,5 anos, e a maioria residia em áreas urbanas (77,7%). Já os achados do presente estudo encontraram no GAVCi um total de 70% de indivíduos do sexo feminino, com uma média de faixa etária 59,9 anos. É

importante ressaltar que os dados para este estudo continham fatores de exclusão específicos que eram necessários para estabelecer o recorte e os critérios de pesquisa, condição que limita o quadro amostral frente à prevalência da patologia na população geral.

Em um estudo epidemiológico baseado em dados do SUS sobre indivíduos que sofreram AVC na região Sul entre 2019 e 2020, foram extraídas informações relacionadas ao perfil etário que, em sua maioria, situava-se entre 60 e 79 anos (Guelli; Loyola Correa, 2021). Observou-se também uma diferença na proporção sexual, com o masculino representando 52% dos internamentos e o feminino 47,6%. No aspecto étnico-racial, a autodeclaração revelou que a amostra era composta por 46,6% de pardos e 42,7% de brancos. Adicionalmente, identificou-se que 20,5% dos indivíduos tinham mais de 80 anos, enquanto 4,5% eram menores de 40 anos. As características encontradas no presente estudo sobre o perfil dos indivíduos afetados pelo AVC estão alinhadas com o perfil amostral desta pesquisa, destacando que, embora se trate de um estudo com uma seleção por conveniência, é possível traçar um paralelo com os dados da pesquisa epidemiológica supracitada.

No estudo observacional conduzido por Tereza e colaboradores (2022) a faixa etária mais afetada pelo AVC foi entre 61 e 80 anos, com uma maior incidência em mulheres e uma prevalência de AVCi nesse grupo avaliado. Esses dados foram confirmados no recorte amostral proposto, onde o total de indivíduos com AVCi captados na rede de atenção do SUS para compor o grupo com a doença foi obtido de forma aleatória, sem seleção por sexo. Isso permitiu uma reprodutibilidade dos resultados.

No entanto, observou-se na amostra um quantitativo do sexo masculino menor do que o feminino que participaram da pesquisa, ressaltando novamente que os indivíduos em questão foram escolhidos por conveniência (indivíduos aguardando na fila para tratamento fisioterapêutico e não por sexo). Ressalta-se que os indicadores de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV), incluindo o AVC, mostram uma prevalência maior entre homens nas últimas três décadas, sendo, portanto, grave e potencialmente fatal para o sexo masculino (Mansur *et al*., 2022).

Ainda neste sentido, os dados indicam que é progressivo o predomínio de hospitalizações de indivíduos do sexo masculino por AVC no Brasil, com a faixa de idosos compondo o perfil mais afetado, havendo uma relação direta entre o

envelhecimento da população e a instalação da doença (Batista *et al*., 2023). Esse fato, atrelado aos dados obtidos, ajuda a explicar em parte a desproporção entre os sexos no grupo de indivíduos que sofreram AVC e que frequentam a rede pública de saúde na fase crônica da doença.

Fatores como o nível educacional e a condição econômica também influenciam o perfil dos indivíduos com AVC. Indivíduos não idosos, com baixa renda familiar, menor nível educacional e que se identificam como afrodescendentes têm uma probabilidade maior de sofrer um AVC. Concatenado a estas condições, o perfil de risco cardiovascular desfavorável aumenta a chance de AVC em jovens e adultos de meia-idade em comparação àqueles com perfis médios ou ótimos (Nguyen *et al*., 2023). No entanto, na amostra obtida para este estudo, o perfil étnico, apesar de autodeclarado, não demonstrou diferenças significativas entre os grupos.

No Brasil essa tendência se confirma ao relacionar o AVCi que se insere nas doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como hipertensão, diabetes e dislipidemia, e é mais comum em homens, negros e pessoas com baixa escolaridade. Contudo, quando se trata de indivíduos já na fase crônica da doença em tratamento ambulatorial, a presença do sexo feminino com baixa escolaridade é expressivamente maior, como encontrado na amostra do presente estudo (Lopes *et al*., 2020).

6.3 Perfil do Índice de Massa Corporal e AVC

O IMC é um dos fatores de risco elencados para o AVC e compõe a maioria dos dados estatísticos que visam compreender a fenomenologia dos eventos ligados à doença. Contudo, a correlação entre o IMC e os desfechos clínicos resultantes após um AVC ainda é um ponto de discussão.

Compreender o papel do IMC e entender melhor essa relação, especialmente considerando as diferenças de sexo e demais condições como diabetes e hipertensão são desafios metodológicos para qualquer pesquisa, nesse sentido os dados obtidos fornecem uma direção para corroborar esta correlação.

Estimativas projetam que uma redução no IMC da população poderia prevenir entre 30.715 e 168.431 mortes por doenças não transmissíveis no Brasil. As doenças cardiovasculares são apontadas como as principais causas de morte evitáveis, representando entre 5,8% e 31,5% das mortes que poderiam ser reduzidas,

observando novamente o caráter multidimensional da doença crônica (Rabacow; Azeredo; Rezende, 2019).

Outra característica importante encontrada diz respeito ao alto IMC e sua relação com óbitos, pois além de aumentar a adaptabilidade de indivíduos por anos de vida ajustados por incapacidade, a MC aumentada recai sobre a funcionalidade do indivíduo (Zhang *et al*., 2022).

Nos dados coletados na atual pesquisa obteve-se valores de IMC médios para o GC de 29,42 kg/m² e para o GAVCi de 29,95 kg/m², independente do sexo. Notam-se tais valores próximos ao encontrado na média da população geral, com especial atenção para o crescente aumento dos valores médios globais de massa corporal (Felisbino-Mendes *et al*., 2020). Outros dados substanciais fornecidos pelos mesmos autores permitem traçar um panorama da evolução nas últimas três décadas da obesidade no Brasil, entre 1990 e 2017, apontando para uma maior prevalência de obesidade entre mulheres com 29,8% de crescimento relativo. Já os homens contemplam um aumento de 24,6% nas taxas de obesidade, embora ainda estejam à frente, com uma taxa total de obesidade próxima a 244,1% de aumento na MC em relação às mulheres, com 165,7%, ressaltando que os valores mais significativos se encontram nas regiões Norte e Nordeste, com um ganho global de MC substancial em relação às demais regiões do Brasil (Felisbino-Mendes *et al*., 2020).

É possível trazer para a discussão a análise epidemiológica de um estudo observacional proposto por Ahn e colaboradores (2022) realizado na Coréia do Sul que encontrou dados que demonstraram que o risco de AVCi aumentou em indivíduos com IMC fora da faixa de normalidade, sobretudo no princípio da meia-idade (60 anos). No entanto, cabe atentar para a redução desta associação em indivíduos com mais de 60 anos que apresentaram taxas menores de AVCi, mesmo com IMC mantendo níveis aumentados.

Já nos Estados Unidos, um estudo observacional documentou a não linearidade entre o IMC e a mortalidade na fase hospitalar em indivíduos admitidos por AVC, observando a existência de um "paradoxo da obesidade” após o evento, no qual o IMC elevado dos indivíduos não apresentava um nexo causal direto com a mortalidade hospitalar, mas sim uma sobrevida significativamente maior em comparação com participantes do estudo com baixa massa corporal e massa corporal normal, com 2,8% e 7,4%, respectivamente (Rozen *et al*., 2022).

Em outro estudo realizado por Nair e colaboradores (2021) em indivíduos neozelandeses idosos de origem étnica europeia que sofreram AVC, um IMC mais alto conferiu uma vantagem nos parâmetros funcionais a longo prazo, especialmente na faixa de sobrepeso. No entanto, ressalta-se que nas faixas mais elevadas de obesidade essa condição não se confirmou.

Chen e colaboradores (2019) observaram que indivíduos que sofreram AVCi tinham sobrepeso com IMC de 24 a 27,9 kg/m², apresentando um maior risco de novos AVCs em comparação aos demais indivíduos da amostra, porém não foi obtida associação significativa para indivíduos obesos. Cabe observar que o GAVCi e o GC, para o presente estudo, possuem um IMC médio de 29,42 kg/m² para o GC e de 29,95 kg/m² para o GAVCi, o que, pelos dados amostrais, inferem uma maior MC final aos indivíduos que estão na fase subaguda da doença e normalmente acima das médias encontradas em outros estudos.

O IMC elevado pareceu indicar um risco aumentado de comprometimento cognitivo pós-AVC em indivíduos de meia-idade com DM, todavia os dados não se confirmaram ao se analisar a mesma condição em idosos (Liu *et al*., 2023).

Na região Sul do Brasil ocorre a prevalência de sobrepeso e obesidade em famílias do campo, sendo próxima de 59% para a população estudada. Com um risco considerado alto, as afecções cardiovasculares estão associadas a fatores como idade avançada, estado civil e em homens com renda anual considerada insuficiente (Dell'Osbel *et al*., 2023).

No entanto, na zona urbana da cidade de São Paulo (região Sudeste), a obesidade e o IMC foram associados ao local de residência, havendo maiores índices de obesidade nas regiões norte, sudeste, sul e leste em comparação com a região centro-oeste. Tais regiões possuem níveis distintos de acesso aos serviços públicos de saúde e renda, sendo a obesidade esta mais evidenciada em faixas de rendas menores, corroborando com dados do impacto socioeconômico para a prevalência da doença (Barbosa *et al*., 2020). Nesse sentido o IMC tem destaque frente aos fatores modificáveis de DCV e ao impacto sobre a epidemiologia da patologia.

6.4 Doenças Cardiovasculares e Pressão Arterial

Os dados obtidos estatisticamente para os grupos amostrais GC e GAVCi relartaram a diferença significativa entre a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) intergrupos, o que tem forte apoio na literatura quanto à relevância da pressão arterial (PA) para a análise dos eventos que levam ao AVC (Le *et al*., 2022). Ainda que os demais objetos de análise do estudo não estejam sendo considerados para essa observação, ficou claro o componente PA como fator crucial para o entendimento das doenças vasculares e seu desfecho (Kim *et al*., 2022; Lembo *et al*., 2024).

O impacto da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é considerado como um dos principais fatores para compor a evolução dos quadros de doenças cardiovasculares (DCV), o que mantém o posto de principal causa de morte no Brasil e no mundo (Brant *et al*., 2021). No entanto, apesar da HAS ser um fator preponderante na manifestação de outras doenças vasculares, é também um dos principais fatores de risco modificáveis para as DCV, entre elas o AVC, que se mantém estatisticamente como uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo e no Brasil (Fuchs; Whelton, 2019; Da Silva Paiva *et al*., 2022).

Atenta-se ao fato de que a HAS não possui isolamento quanto a fatores disparadores secundários de outras doenças e está também associada a outras condições crônicas, como doenças cardíacas. Relaciona-se ainda a limitações de atividades e à perda da qualidade de vida, principalmente em camadas e estratos sociais com menos acesso a serviços de saúde (Marques *et al*., 2019).

A prevalência brasileira de HAS indica que aproximadamente um terço dos adultos são hipertensos. Fatores como o envelhecimento da população brasileira têm sido um dos principais impulsionadores, em conjunto com as demais doenças atribuíveis à HAS, com um aumento no número total de mortes relacionadas a esse fator de risco (Ribeiro *et al*., 2019). Esta prevalência é de 23,7%, e se traduziu em ao menos 203.000 mortes e milhares de anos de vida ajustados (DALYs) por incapacidade em 2015, representando uma perda significativa de aspectos sociais e econômicos (Curado *et al*., 2021).

A HAS, por suas características de prevalência entre idosos, além das demais doenças atribuíveis à PA, tem mostrado uma tendência progressiva de aumento. Isso

demanda atenção das autoridades de saúde pública, pois a população idosa se expande progressivamente (Sousa *et al*., 2019).

Da Silva Paiva e colaboradores (2022) desvelaram, em seu estudo, a prevalência de fatores de risco relacionados a doenças metabólicas e à obesidade. No entanto, os autores relataram que existe uma estabilidade na HAS e no consumo excessivo e abusivo de álcool etílico na população brasileira, ainda que estes fatores estejam em patamares criticamente elevados.

Em sua pesquisa, Peter e colaboradores (2020) elucidaram o papel da tríade hipertensão, tabagismo e baixo status socioeconômico, relacionando-os preponderantemente com o AVC em mulheres, com dados das variáveis dependentes apontando o papel das condições distintas que afetam os indivíduos de forma geral, procurando clarificar as diferenças do sexo como um fator de risco para a doença.

Ademais, em mulheres a gravidade da hipertensão e o uso de medicamentos anti-hipertensivos estão mais fortemente associados ao risco de AVCi do que em homens (Madsen *et al*., 2019). Homens hipertensos, no entanto, apresentam conhecimento sobre AVC e comportamentos de saúde pré-AVC piores do que mulheres, o que denota entendimento distinto entre os sexos (Li *et al*., 2021).

A HAS afeta e se correlaciona com o AVC em ambos os sexos, como já exposto. Contudo, com uma associação recorrente mais evidenciada em mulheres, principalmente quando fatores metabólicos e outras comorbidades são pareadas (Yan *et al*., 2022). Cabe salientar que a incidência de AVC é maior em homens, todavia, fatores de risco adicionais como diabetes tipo I, fibrilação atrial e outras arritmias apontam para uma progressiva incidência maior de AVC em mulheres no transcorrer dos anos e na fase de envelhecimento (Wang *et al*., 2019; Peters *et al*., 2020).

Essa observação traz à luz uma condição subsequente aos eventos cerebrovasculares em geral, o fato de que o AVC é potencialmente devastador para o sexo masculino, evidenciando no tratamento pós evento uma proporção maior de indivíduos do sexo feminino, embora as condições gerais de progressão da patologia sejam especialmente deletérias para o sexo feminino (Norman, Eriksson, Von Euler, 2022; Tsai *et al*., 2022; Okekunle *et al*., 2023).

Em um estudo recente conduzido por Sobieraj e colaboradores (2022) foi abordada a correlação entre PA e AVC em indivíduos de ambos os sexos na fase crônica, revelando-se diferenças significativas entre estes. Na revisão, os estudos

pelos ensaios *Systolic BP Intervention Trial* (SPRINT) e *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes BP* (ACCORD BP) convergiram ao observar que as mulheres, comparativamente, tinham uma PAS mais alta no início do estudo, com médias maiores no transcorrer da terapêutica, apesar de terem uma taxa menor de eventos clínicos combinados com resultados para o AVC incluídos.

Em outra pesquisa foi constatado que o risco de AVCi associado a cada nível de hipertensão era maior em mulheres, sendo potencialmente aumentado para cada classe adicional de medicamentos anti-hipertensivos adotada, denotando que a polifarmácia estava presente no transcorrer do processo de adoecimento progressivo (Madsen *et al*., 2019).

Padrões de PA que não cedem durante o repouso (*non-dipping*) parecem estar associados a riscos aumentados de desenvolvimento de doenças metabólicas em indivíduos com apneia obstrutiva do sono (Luo *et al*., 2023).

Alimentação ultra processada, excesso de farináceos e consumo alcoólico foram correlacionados ao aumento da pressão sistólica (PS) em uma população de meia-idade e idosos estudada, sendo também observada uma ativação de citocinas pró-inflamatória de células T helper 17 (Th17) aumentada para indivíduos com essa dieta (Li *et al*., 2023). Outro estilo de vida que tem a dieta de cafeteria como padrão, associada ao sedentarismo, determinam um nível elevado de pressão arterial diastólica (PAD) e a um risco maior de hipertensão em famílias com alto risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (Basdeki *et al*., 2023).

Outro aspecto relevante tem relação com a alta variabilidade da pressão arterial, identificada como um fator de risco para AVC de todas as formas e morte prematura, sem estar diretamente relacionada com o aumento geral do nível de PA em níveis supra recomendados (Courcoul *et al*., 2023). A persistência da variabilidade da PA também está relacionada a perdas funcionais e resultados adversos pós-AVCi na fase aguda, ressaltando que os resultados são independentes em relação aos níveis de PA, como inferido anteriormente (Zhu *et al*., 2023).

Uma análise dos dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) no período de 2007 a 2018 mostrou uma correlação entre o nível de PA e o AVC em homens e mulheres americanos, com a menor taxa de AVC observada em indivíduos com PAS de cerca de 140 mmHg de forma geral, e em homens com PAD de cerca de 80 mmHg. Elementos desta análise têm um paralelo com os dados

encontrados na população estudada, com uma PA obtida estatisticamente entre o GC e o GAVCi de respectivamente 123,48 mmHg e 132, 67 mmHg para PAS e 75,65 e 83,00 mmHg para PAD (Yan *et al*., 2022).

Um estudo sobre a redução da PA para a prevenção secundária de AVC, ou seja, após um primeiro evento, Funakoshi e colaboradores (2022) sugerem que a PA deve ser reduzida abaixo de 140/90 mmHg imperiosamente, para os indivíduos durante a fase crônica pós-AVC e abaixo de 130/80 mmHg quando a resposta terapêutica de controle for possível.

Apesar de não ser escopo desta pesquisa, analisar todas as vertentes terapêuticas utilizadas para a assistência aos indivíduos acometidos, as médias de PAS e PAD dos indivíduos que estão em tratamento pós-AVC na fase crônica estão com o controle terapêutico semelhante ao proposto pela literatura, com médias intra grupo de 132, 67 mmHg para PAS e 75,65 e 83,00 mmHg para PAD.

Outros estudos seguem a mesma linha e indicam que um alvo de PAS inferior a 130 mmHg pode ser benéfico na prevenção secundária de AVC, com as recomendações variando entre menos de 130/80 mmHg e 140/90 mmHg para diferentes indivíduos (Gorelick; Qureshi; Farooq, 2019; Kitagawa *et al*., 2019; Rodríguez-Yañez *et al*., 2020). Estes resultados corroboraram com as demais pesquisas elencadas e estão alinhados com os achados desta pesquisa nos indivíduos em tratamento.

A PA tem progressão em seus valores com o envelhecimento em ambos os sexos, e a HAS é prevalente em homens na idade adulta inicial, sendo superada pelas mulheres na meia-idade. Evidências observacionais sugerem que, em termos de risco de AVC, a PA de mulheres dentro dos parâmetros de normalidade é positiva, no entanto, valores próximos ou normais de PA para homens indicam que outros fatores têm impacto sobre o evento cerebrovascular, entre as possíveis causas, a etnia parece ter um peso substancial (Wang *et al*., 2022).

Em contraponto aos resultados obtidos para este estudo, onde o grupo de mulheres na fase crônica do AVC consiste na maioria se comparado aos homens, e apesar dessa inferência, a incidência de AVC continua sendo maior entre os homens quando a análise se inicia na fase aguda da doença, esse fato também foi observado em um estudo no Reino Unido (Peters *et al*., 2020).

Howard e colaboradores (2019) inferiram que entre os 45 e 64 anos de idade as mulheres brancas e negras apresentaram um risco menor de AVCi em comparação aos homens de todas as etnias na mesma faixa etária, além disso, sugeriram a associação de fatores de risco de AVCi correlacionado aos homens. Para o estudo em questão, os dados amostrais diferem, pois apesar da autodeclaração de etnia estar presente na amostra, os grupos possuem heterogeneidade étnica, o que também ocorreu nos GC da amostra com um perfil geral de indivíduos de várias etnias participando do estudo, fato que aumentou o desafio de um recorte adequado para a análise.

6.5 Polifarmácia e AVCi

No que concerne ao uso de medicamentos presentes durante a coleta de dados dos GC e GAVCi, foi obtido um perfil de medicalização. Assim, apesar dos grupos serem selecionados por conveniência para este estudo, não foi possível, por motivações médicas e éticas, suspender temporariamente, ou reduzir o uso dos fármacos administrados com o intuito de diminuir possíveis vieses na leitura dos biomarcadores da amostra. Ainda neste contexto, foi possível correlacionar um quantitativo de medicações utilizadas entre os dois grupos. O GAVCi, em relação à variável medicação, teve uma média de 3,8 ± 1,3 e o grupo controle de 1,0 ± 1,0, com significância estatística com um $p < 0,0001$, denotando expressivo uso de fármacos pelos indivíduos acometidos pela AVCi (Tabela 01).

Outro aspecto que as matrizes de partição permitiram observar, quando analisadas como conjunto de componentes, é o fato de que entre os idosos com AVCi os desafios encontrados relacionados ao excesso do uso de fármacos levam a uma discrepância não intencional induzida pela polifarmácia, que parece ser comum, afetando a eficácia do tratamento primário, além de impactar sobre outras condições clínicas importantes (Dickens *et al*., 2023; Tian *et al*., 2023).

Um dado adicional relevante para essa inferência é que a idade média dos indivíduos em ambos os grupos não diferiram, substancialmente, em média de idade, obtendo-se 57 anos para o GC e 61,73 para o GAVCi, sendo o fator idade potencializador para o uso de fármacos por outras causas que não somente o AVCi.

Quanto à idade média dos participantes, pôde-se compreender que o envelhecimento da população brasileira apresenta um total de indivíduos acima de 65 anos de idade, sendo este valor crescente e com um aumento de 57,4% nos últimos 12 anos. Tal fato está provocando uma inversão da pirâmide etária, havendo, associada a esta condição, uma queda também acelerada da taxa de fecundidade, o que traz uma nova ordem de desafios sanitários e sociais para serem gerenciados sob a ótica da assistência ao idoso (Silva *et al*., 2021; IBGE, 2022).

Além das condições debilitantes que podem ser observadas entre os idosos, os fármacos com perfis antipsicóticos e antidepressivos podem alterar a capacidade cognitiva, contribuindo para o surgimento ou agravamento de quadros demenciais, podendo também causar um comprometimento cognitivo leve pelo uso crônico destas medicações (Bertola *et al*., 2023).

O excesso de uso de medicamentos é uma característica observável em idosos, sobretudo nos que são afetados severamente por DCNTs. A prevalência da polifarmácia é alta entre adultos e idosos e está associada a um aumento da idade e das doenças como AVC, diabetes, doenças cardíacas, depressão, hipertensão e dislipidemia (Moreira *et al*., 2020).

Um estudo realizado na rede pública de saúde de Portugal em conjunto com dados estatísticos coletados na atenção primária sobre a prevalência da polifarmácia, constataram que 77% dos idosos sob cuidados primários estavam afeitos a esta condição de forma intermitente e crônica (Simões; Santiago; Simões, 2020).

No Brasil, dados do SUS reforçam esse padrão, com uma prevalência de polifarmácia entre idosos, com estimativas de 13,5% a 23,9%, havendo um aumento significativo associado à idade, ao número de problemas de saúde crônicos e aos múltiplos médicos assistentes (Seixas; Freitas, 2021).

Todavia, a saturação por polifarmácia não foi associada a resultados negativos para a qualidade de vida segundo relatos dos indivíduos após um AVC, mas sim pela presença de comorbidades, denotando-as como fortes preditoras, independente de piores resultados físicos e mentais (Heinze *et al*., 2022).

Outro aspecto que é necessário compreender tem relação com o perfil de acesso à polifarmácia. Em um estudo transversal realizado no SUS na capital do Acre (Rio Branco), fatores sociodemográficos como ser do sexo feminino e ter pele branca

apresentaram-se positivamente associados à polifarmácia, assim como a dependência funcional e as mudanças nos hábitos alimentares (Rezende *et al*., 2021).

Apesar dos estudos não demonstrarem que a polifarmácia tem um efeito negativo sobre a condição clínica do indivíduo com AVC, gerenciar ou reduzir o excesso de medicamentos administrados em indivíduos com a doença demonstraram resultados e desfechos favoráveis, incluindo o aumento da satisfação do indivíduo, com um melhor relacionamento relatado frente à utilização de serviços de saúde. No entanto, a evidência carece de mais robustez, sendo necessário melhorar o nível de evidência para esses dados (Lum *et al*., 2020).

Esta constatação encontra um paralelo com a afirmação de Constantino e colaboradores (2020) ao inferirem que, em condições crônicas como DCV e DM e outras comorbidades, há uma forte associação com a polifarmácia quanto ao uso de medicamentos potencialmente inapropriados (PIM), produzindo impactos indesejáveis relativos aos efeitos colaterais.

A polifarmácia está associada a resultados inesperados, como eventos adversos relacionados a medicamentos, hospitalizações e prescrição inadequada, embora a evidência seja conflitante em alguns aspectos e pouco estudada quando se refere ao impacto sobre a saúde geral do indivíduo idoso (Davies *et al*., 2020).

Em um estudo utilizando modelo animal, a sobrecarga medicamentosa ofertada de forma progressiva e crescente foi relacionada ao aumento da fragilidade e à diminuição da função física em animais idosos, efeitos que foram reduzidos com o manejo adequado e criterioso dos fármacos administrados, observando que o processo de reversibilidade vinculado ao uso de fármacos é esperado (Mach *et al*., 2021).

Dados da rede SUS inferiram que a polifarmácia está associada a um alto risco de interações medicamentosas temerárias e não controláveis, com uma prevalência de 88,99% para os idosos que fazem udo da polifarmácia indiscriminadamente, sendo a maioria das interações classificadas como moderadas ou maiores (Silveira *et al*., 2020), condição fortemente correlacionada com a encontrada nos indivíduos do GAVCi da amostra deste estudo.

A prevalência excessiva de fármacos usados em tratamentos de idosos atendidos na atenção primária à saúde em Belo Horizonte, Brasil, estava associada a fatores específicos, e de forma geral encontravam-se presente em indivíduos com

idadee inferiores a 70 anos, escolaridade superior a 8 anos e tratamento em curso com duração superior a 3 anos das doenças (Oliveira *et al*., 2021).

Outro aspecto relevante relativo aos dados obtidos quanto ao tema está associado ao perfil inflamatório presente em idosos. No entanto, em modelo animal essas associações não foram observadas (camundongos saudáveis envelhecidos), sugerindo que as comorbidades desempenham um papel que precisa ser compreendido mais claramente (Wu *et al*., 2022).

Já ao tratar de aspectos socioafetivos, o excesso de medicação foi associado a uma capacidade cognitiva mais pobre em idosos após três anos de uso frequente e contínuo, mesmo após ajustes terapêuticos no transcorrer do período (Aljeaidi; Tan, 2022).

Ao encontro dos resultados obtidos neste estudo, houve uma correlação com a avaliação proposta pelo questionário MEEM na pesquisa conduzida por Caçador e colaboradores (2022), que indicou evidências para a condição pós-AVCi dos indivíduos em uso de polifarmácia associada a um declínio cognitivo em idosos institucionalizados, com pontuações mais baixas no MEEM, além de uso de mais medicamentos PIM. Watanabe e associados (2021) também relacionaram o uso de medicamentos em excesso para indivíduos idosos com declínio cognitivo, inferindo que a polifarmácia está negativamente associada à perda do desempenho motor.

Assim, fica evidenciado que a polifarmácia, além do uso de PIM, são recorrentes na prática terapêutica para indivíduos idosos em reabilitação após um AVC e estão associados negativamente a desfechos com pontuação motora e cognitiva insuficiente ou pouco suficiente, fato que se traduz em desfechos também pouco suficientes para a recuperação do indivíduo (Matsumoto *et al*., 2021).

O uso abundante de medicamentos é um fenômeno constatado, e certos fármacos com ação neurológica podem ter efeitos sistêmicos que levam a respostas inadequadas do ponto de vista cognitivo, conforme discutido anteriormente. Medicações com propriedades neurotróficas podem resultar em interações complexas e ter o potencial de gerar condições adversas. Além disso, é importante considerar a possível interferência desses medicamentos na interação com marcadores biológicos, como o TNF-α e o BDNF. Tal interferência pode causar distorções nas avaliações clínicas ou laboratoriais, dificultando o monitoramento preciso do estadiamento da doença. Tal condição foi também observada neste estudo (Tabela 1), com um

quantitativo de fármacos utilizados pelos indivíduos do GAVCi significativamente maior do que o usado pelo GC, havendo um número de medicação em uso de 4,21 unidades de fármacos distintos em média, com o limite superior de indivíduos utilizando até 7 medicações distintas, em oposição ao GC, que apresentou uma média de 1,04 fármacos em uso no momento da coleta, inferindo uma diferença estatística significante (p-valor < 0,0001).

6.6 Mini-Exame do Estado Mental e AVC

Dentro da matriz de Status Funcional, a condição cognitiva teve um papel preponderante nos resultados pós-evento, impactando os resultados da amostra do GAVCi e apontando uma perda significativa da capacidade cognitiva para cálculo e orientação espacial (Tabela 6).

Os aspectos cognitivos da condição pós-AVC sugerem uma forte relação com a demência, havendo múltiplos fatores de risco que contribuem para o aumento desta conjunção pós-AVC. Logo, a identificação precoce de indivíduos com risco de progressão para um quadro demencial é essencial para a melhoria de estratégias terapêuticas de prevenção e intervenção (Koton *et al*., 2022; Lekoubou *et al*., 2022; Rost el al., 2022).

A taxa de incidência de demência após-AVCi é de 13 por 1000 pessoas por ano, com um risco absoluto de demência de 20% em 5 anos. Estes valores anunciam um quantitativo expressivo, havendo um aumento para 48% em 25 anos de acompanhamento clínico, sobretudo quando associados a fatores de risco para demência pós evento, incluindo os seguintes cofatores: sexo feminino, hipertensão, diabetes *mellitus*, fibrilação atrial e presença de lesão no hemisfério dominante, entre outros (Waziry; Claus; Hofman, 2022).

Para a adequada psicometria envolvida na quantificação dos aspectos cognitivos, o MEEM é uma ferramenta ampla e universalmente utilizada para avaliar esta dimensão antes e após o AVC, havendo, no entanto, críticas quanto aos critérios que construíram as dimensões que ela avalia (Carvalho de Oliveira *et al*., 2023).

A condição cognitiva avaliada pelo MEEM no atual estudo apresentou diferenças estatísticas significativas em várias das dimensões fornecidas pelo exame, com especial atenção nos quesitos orientação e cálculo, com p-valores de 0,0028 e

< 0,0001, respectivamente. Além disso, o resultado global desfavorece o GAVCi, com um p-valor de 0,0005$_T$ demonstrando que, de forma geral, para esta pesquisa, boa parte da perda cognitiva tem uma correlação expressiva com a orientação espacial. Isso está relacionado ao esquema corporal desorganizado pelo evento. Já a perda da capacidade de cálculo apontou para a provável isquemia gerada nos campos frontotemporais corticais superiores e no hipocampo, uma condição que, em certo sentido, era esperada (Young *et al*., 2022; Spadone *et al*., 2023).

O comprometimento cognitivo pós-AVC é uma consequência frequente e afeta cerca de metade dos indivíduos que sobrevivem à fase aguda da doença, podendo ser melhor avaliada no transcorrer do primeiro ano após o evento. Logo, compreender o perfil e a área afetada pelo AVC pode fornecer subsídios e ferramentas para mapear adequadamente o comprometimento cognitivo pós-AVC (Weaver *et al*., 2021).

A perda da função cognitiva e os prejuízos na função executiva após um AVC podem ter um impacto negativo no desempenho para a realização de cálculos matemáticos, condição demonstrada em crianças com AVC perinatal, que tardiamente, por perda do controle inibitório e desorganização neural, desempenhavam um pior rendimento matemático (Li *et al*., 2022).

Ao transcorrer do tempo nas fases iniciais do AVC, o indivíduo que desenvolve um comprometimento cognitivo tem piores resultados globais em funções motoras e executivas, além de uma queda substancial do status funcional, condição que impacta negativamente a recuperação na fase tardia da doença (Oliveira *et al*., 2023).

Em uma pesquisa com eixos temáticos de análise dos principais componentes do instrumento *Oxford Cognitive Screen* foram identificados, em indivíduos com AVCi, uma perda de domínios cognitivos, incluindo linguagem e aritmética, inferindo que o quadro instalado tem consequências diretas na capacidade de processamento numérico, corroborando com os resultados obtidos pelo MEEM para este estudo (Iosa *et al*., 2022).

Não só o evento cerebrovascular interfere nos aspectos cognitivos avaliados, mas também outras condições predisponentes, como idade, anos de educação, diferenças socioeconômicas, declínio cognitivo ou funcional pré-AVC, além da exposição ao longo da vida a outros fatores de risco vascular, aumentam a predisposição ao comprometimento cognitivo e à demência pós-AVC (Rost *et al*., 2022).

Com relação à pontuação, o presente estudo acompanhou a média comparativa entre GC e GAVCi com uma redução de 7 pontos, fato também constatado por Hong e colaboradores (2022) ao compararem a pontuação no MEEM antes e depois do AVCi, reveloando uma queda média de 6 pontos no exame. A taxa de declínio cognitivo no comprometimento cognitivo pós-AVC foi semelhante ao observado em indivíduos com Alzheimer e naqueles com lesões profundas dos núcleos da base ou tronco encefálico.

Um estudo de coorte prospectivo intitulado *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) examinou o risco de demência após um AVCi em quatro estados americanos (Mississippi, Maryland, Minnesota e Carolina do Norte) e constatou que o risco era progressivo de acordo com a gravidade clínica e a recorrência do evento. O mesmo estudo inferiu que o risco de demência aumentou significativamente após um AVCi, independente dos fatores de risco vascular mensurados anteriormente à injúria (Koton *et al*., 2022).

Somado a este achado, outro estudo longitudinal baseado em uma coorte investigou as diferenças entre os sexos no declínio cognitivo pós-AVC, utilizando dados do *Health and Retirement Study* (HRS) no período de 1996 a 2016, no qual constataram que mulheres apresentavam um declínio cognitivo significativamente maior em curto prazo, em comparação aos homens (Bako *et al*., 2022).

No entanto, Exalto e colaboradores (2023), em um estudo multicêntrico com 2.343 participantes que sofreram AVCi na fase aguda, quantificaram resultados proporcionalmente iguais, todavia os domínios cognitivos eram distintos para ambos os sexos. Os homens apresentaram um menor risco de comprometimento da atenção e das funções executivas, mas um risco maior de comprometimento da memória verbal. Ressalta-se, porém, que a sensibilidade do MEEM foi maior em mulheres, com uma menor especificidade em comparação aos homens para detectar o comprometimento cognitivo pós-AVCi na fase aguda.

Brandt e colaboradores (2023) analisaram os resultados cognitivos pós-AVC em 237 indivíduos, havendo, neste estudo, um controle pelas dimensões idade, educação, inteligência total pré-mórbida e tamanho da lesão. Os pesquisadore não obtiveram, para esses condicionantes, diferenças significativas nos resultados cognitivos entre os sexos. Não obstante, surgiram diferenças significativas em testes

cognitivos específicos, sugerindo que o sexo pode ter alguma relação de predição pós-AVC para o aprendizado, a memória executiva e a compreensão verbal.

A gravidade do declínio cognitivo subjetivo está associada a um pior desempenho de memória e a um menor fluxo sanguíneo cerebral no córtex entorrinal em adultos mais velhos saudáveis, especialmente naqueles com maior risco de doença cardiovascular (Nakhla *et al*., 2024).

Neste contexto, e com base em diversas pesquisas, é possível concluir que há uma base biológica para as diferenças de sexo na manifestação e nos resultados do AVCi em relação às perdas cognitivas. Ryu e colaboradores (2023) utilizaram ressonância magnética em um grupo de 6.464 indivíduos consecutivos com a lesão para mapeamento e diagnóstico. Com o desfecho, eles observaram que as mulheres sofreram mais danos pelo AVCi, havendo uma progressão da deterioração neurológica somada a um provável aumento do dano funcional. Isso pode estar relacionado a uma maior prevalência de doenças da artéria cerebral média e ao envolvimento da via motora estriato capsular, de acordo com os dados encontrados no atual estudo.

Questões relacionadas ao apoio social são determinantes como fatores protetivos para o suporte contra a instalação de doenças mentais pós-AVC, contribuindo positivamente para a qualidade de vida de indivíduos que sofreram AVC em qualquer estadiamento posterior ao evento (Marcassoli *et al*., 2023). Esta condição não foi avaliada no GAVCi da amostra do presente estudo.

Fica clarificado que a idade avançada está associada a uma pior capacidade funcional, esta também vinculada ao sexo feminino, assim como a escolaridade mais baixa, outro aspecto que finda por impactar na qualidade de vida do indivíduo do GAVCi (Ladwig *et al*., 2023).

Aspectos ansiogênicos e depressivos, e em alguns casos transtorno de estresse pós-traumático são prevalentes após um AVC e estão fortemente correlacionados a uma qualidade de vida degradada, com impacto significativo nas dimensões observáveis do humor, linguagem, além da perda da função do membro superior, que parece potencializar os aspectos negativos relacionados à saúde mental (González-Santos *et al*., 2023; Wongsa *et al*., 2023).

Embora o uso do questionário MEEM seja amplamente aceito para fornecer dados e subsidiar as informações adquiridas no campo cognitivo, existem variações

absolutamente complexas em seus componentes e dimensões propostas (orientação, memória imediata, cálculo, orientação, evocação e linguagem), sendo que, em última instância, os dados são dependentes da manifestação clínica, nos domínios cognitivos afetados e nos resultados funcionais. No entanto, parece ser necessário que outras ferramentas cognitivas sejam utilizadas para traçar um perfil adequado do quadro de um indivíduo que sofreu um AVCi, ou evento semelhante, aumentando o escopo de recursos diagnósticos.

6.7 Dor e AVC

A presença de um quadro doloroso pode ser um sintoma inicial provocado pela desorganização neural, ou desenvolver-se como dor crônica em um rearranjo deletério das vias neuromotoras e sensoriais. Essa condição parece ser uma manifestação persistente em indivíduos que sofreram um AVC, o que limitaria a capacidade de reabilitação desses indivíduos (Haslam *et al*., 2023).

Ao avaliar os resultados para o instrumento elencado para este estudo (escala de Dor de McGill), obteve-se uma diferença estatisticamente significativa entre o GC e GAVCi para o descritor Afetivo (p = 0,002), havendo também uma tendência à significância para os demais valores, com um p-valor de 0,0609 como resultado global (Tabela 04).

Cabe salientar o desafio da produção de ferramentas de avaliação para rastrear problemas cognitivos pré-AVC, pois não há orientações claras e definitivas sobre qual instrumento deve ser eleito, o que pode implicar na necessidade de avaliação da adequação de instrumentos para diferentes aspectos do AVC, incluindo a dor, já que se trata de aspectos multifatoriais envolvidos na gênese da doença (Taylor-Rowan *et al*., 2022).

Indivíduos no período pós-AVC frequentemente relatam problemas em dimensões que não são avaliadas com a precisão necessária por escalas clínicas rotineiras, sugerindo a necessidade de instrumentos de avaliação de dor mais abrangentes e minuciosos (Pinter *et al*., 2022). Nesse sentido, a utilização de mais de uma escala de medidas de dor e estado sensorial geral parece ser uma estratégia a ser utilizada para auxiliar pesquisas com o intento de melhorar a precisão dos achados.

Estudos recentes têm se concentrado no desenvolvimento e na validação de questionários autoadministrados para avaliar diversos aspectos psicossociais e físicos em indivíduos com dor crônica, incluindo aqueles que sofreram um AVC. Um desses estudos identificou e alcançou um consenso sobre os questionários mais adequados para avaliar resiliência, otimismo, aceitação da dor e suporte social em pessoas com dor, recomendando instrumentos específicos para cada domínio (Schroeter *et al*., 2022).

A avaliação da dor em indivíduos que sofreram AVC é um aspecto crítico do tratamento e da reabilitação. O questionário de dor de McGill é frequentemente utilizado para avaliar a dor, mas é importante considerar a validade e a adequação de diferentes instrumentos para capturar as consequências do AVC de maneira abrangente, pois todo questionário encontra a barreira da adequação cultural, além da capacidade cognitiva dos indivíduos em expressar sua condição.

Nas populações estudadas que sofreram AVC, a queixa de dor no membro superior afetado é considerada elevada, no entanto a queixa reduz progressivamente após um período igual ou superior a dois anos, embora persista na maioria dos casos (Van Meijeren-Pont *et al*., 2023). No estudo em questão, a localização da dor por segmento corporal não foi considerada, no entanto, as queixas relativas às áreas corporais de dor eram aleatórias para o GC, já para o GAVCi a referência dolorosa se apresentava preponderantemente no hemicorpo afetado, sobretudo em cintura escapular e extremidade superior.

A presença de quadro álgico persistente está inversamente associada às funções cognitivas adequadas em idosos, com a cronificação sendo relacionada ao declínio acelerado em várias áreas cognitivas, principalmente na velocidade de processamento, na atenção, na memória e no raciocínio (Bell; Sprague; Ross, 2022; Huang *et al*., 2022).

Os descritores de McGill (Tabela 5) em suas dimensões Afetiva ($p = 0,001$), Avaliativa ($p = 0,011$) e Miscelânea com uma tendência à significância observada ($p = 0,055$) corroboraram à ideia de que os aspectos funcionais dos indivíduos após o acometimento pelo AVC são amplamente influenciados pelo estado de preservação cognitiva e emocional pós-evento, sendo que as principais dimensões que os afetam são a dor, a incapacidade funcional, a ansiedade e a depressão, estando estas

presentes mesmo em indivíduos com um bom progresso na reabilitação (Pinter *et al*., 2022).

6.8 AVC e Micronúcleos

As alterações citogenéticas têm sido utilizadas como biomarcadores para a identificação de danos celulares, sendo que ainda pouco se sabe sobre a relação entre danos genéticos e o AVC. No entanto, de forma geral, os MN aumentam com o envelhecimento do indivíduo e estão associados tanto transversalmente, quanto prospectivamente, com doenças crônicas.

Os estudos que envolvem a detecção de MN buscam associar o seu achado a doenças não cancerígenas e cânceres, com valores médios significativos mais substanciais e observados em estudos de casos de câncer onde MN foram medidos no mesmo tecido que o tumor (Fenech *et al*., 2021).

O fato de os MN serem principalmente induzidos por diversos estressores genotóxicos com relação a danos ao DNA em células neuronais torna sua detecção e quantificação um recurso útil para investigar possíveis lesões no SNC, fato que já corre com modelos de estudo na doença de Parkinson (El-Saadi *et al*., 2022).

No mesmo sentido, a presença significativa de MN foi associada a doenças respiratórias, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sugerindo um ciclo de eventos que liga o estresse oxidativo inflamatório ao risco potencializado da doença através da instabilidade genômica e hipóxica (Asanov *et al*., 2021).

A frequência de MN também é relacionada às doenças metabólicas, entre elas a diabetes, sendo associada a níveis elevados de produtos de glicação e interferindo nos níveis de saturação da HbA1c, sugerindo um potencial uso dos MN como biomarcadores para as DCNTs (Deo; Fenech; Dhillon, 2021).

Ainda neste contexto, os MN podem ser utilizados para a prospecção de agentes pró-inflamatórios que são potencialmente aumentados em doenças relacionadas à idade na qual o componente inflamatório não controlado pode gerar um quadro manifesto (Vidal-Itriago *et al*., 2022), sendo que este fato vem ao encontro dos achados para a presente pesquisa.

Direcionando a discussão para o atual estudo, a presença de MN neuronais pode ser um fator de influência sobre a condição funcional da micróglia no SNC,

sugerindo que os MN podem atuar como sinalizadores dos estados que afetam o tecido nervoso e vascular (Yano *et al*., 2023).

A frequência de MN em células orais de idosos de uma área rural brasileira não mostrou associação estatística com variáveis como uso de álcool, tabaco, ou presença de doença do refluxo gastroesofágico, mas o uso de inibidores da bomba de prótons foi um fator protetor (Kuze *et al*., 2023).

Fatores como condições de saúde, idade avançada, fragilidade física global, além de estados inflamatórios são associadas a um aumento progressivo na frequência de MN, o que sugere que a instabilidade genômica é um fato a ser atentamente observado no envelhecimento, sobretudo com o impacto de comorbidades sobre o organismo (Laffon *et al*., 2021).

Além do envelhecimento, fatores ambientais atuam sobre a degeneração cromossômica, inferindo que os MN e outras mudanças degenerativas nucleares são significativamente maiores entre mulheres idosas em comparação com mulheres jovens em amostras coletadas em um mesmo ambiente, sugerindo que o envelhecimento associado ao entorno em que se vive e trabalha podem induzir efeitos genotóxicos (Mehendiratta *et al*., 2021).

Cromossomos instáveis pelo envelhecimento e pelo estresse oxidativo, ou ainda por infecções virais, além de outros fatores estressores, estão relacionados à formação de MN sendo associados a doenças relacionadas à idade, incluindo câncer e distúrbios neurodegenerativos (Chen *et al*., 2023; López-Gil; Pascual-Ahuir; Proft, 2023).

Modificações epigenéticas fortemente estressoras, tais como a alteração de padrões de metilação do DNA e a regulação no papel das histonas, contribuem para a instabilidade genômica, promovendo alterações nos padrões de sinalização celular, afetando a homeostase e a regeneração dos tecidos (Soto-Palma *et al*., 2022; Sidoli, 2022).

A instabilidade genômica é um fator importante no envelhecimento senil, sendo favorecida pelas dimensões endógenas e exógenas, incluindo o estresse oxidativo e o aumento da frequência de MN com a senescência. Tais estruturas configuram uma opção viável como biomarcadores adequados para avaliarem essa instabilidade em distintos tecidos do indivíduo idoso, ou acometido por DCNTs

(Gerasymchuk, 2021; Krupina; Goginashvili; Cleveland, 2021; Laffon *et al*., 2021; Kobayashi *et al*., 2023).

Há também muito interesse na associação dos MN com doenças neurodegenerativas, como nos estudos que mostraram incrementos significativos na frequência de MN em casos de doença de Alzheimer e Parkinson e que foram validados como sendo devidos à perda cromossômica no primeiro caso a e cromossomos quebrados no último (Migliore *et al*., 2011; Petrozzi *et al*., 2002).

Outro estudo mostrou que os MN estavam apenas marginalmente aumentados nas células bucais, mas não nos linfócitos. Nestes, os MN, os polímeros de nucleossomo (NPB) e os núcleos *Buddied* ou em Brotos (NBUD) estavam inversamente correlacionados com a função cognitiva medida em controles saudáveis, casos de comprometimento cognitivo leve e casos de doença de Alzheimer (Lee *et al*., 2015).

Ao avaliar grupos distintos de idosos que faziam, ou não, controle dietético e atividade física e considerando o papel da instabilidade genômica na etiologia das doenças relacionadas com a idade, uma revisão sistemática identificou a inclusão de MN em linfócitos e células bucais como biomarcadores de efeito, além de seu papel nos resultados (Wagner *et al*., 2021).

Em estudos controlados com indução neuroinflamatória em camundongos para provocar a formação de MN, foi observado, na região do hipocampo, um importante aumento na concentração destes, principalmente em neurônios primários relacionados ao circuito de memória, ou seja, através da comunicação intercelular, o que pareceu também estar associada à neuroinflamação (Yano *et al*., 2021).

Cuní-López e associados (2022) colaboraram ao traçar um panorama que pretendeu esclarecer que a neuroinflamação, por ser mediada em uma parte significativa do seu processo pela micróglia, contribui para alavancar o início e a progressão de doenças neurodegenerativas, o que consequentemente tem um papel potencial na formação de MN.

Com este panorama fica evidenciado que a ativação de fatores pró-inflamatórios na micróglia é o ponto de partida para o dano e posterior reparo cerebral após um AVC. Há possíveis efeitos na fase precoce da patologia com uma cascata de danos cerebrais secundários ocorrendo neste período. No entanto, a subsequente

secreção de citocinas anti-inflamatórias facilitam a recuperação dos tecidos (Lyu *et al*., 2021; Chen *et al*., 2022; Wang; Leak; Cao, 2022; Ziqing *et al*., 2023;).

Outros patógenos que podem provocar genotoxicidade e infecções microbianas crônicas têm sido correlacionados com disfunções neurológicas e neurodegeneração induzida por neuroinflamação e podem também estar envolvidos na formação de MN (Tran; Lee; Cho, 2022). No atual estudo os resultados apontaram para o fato de que a quantidade de MN levou a uma diferença estatística significativa em culturas de linfócitos e esfregaço sanguíneo, sendo claramente maior no GAVCi, com valores de p = 0,0133 para a cultura de leucócitos e p = 0,0003 para o esfregaço sanguíneo, demonstrando o quanto é sugestivo este achado de MN em indivíduos com quadros de lesão do SNC (Tabela 2).

Os dados levaram à reflexão sobre as possíveis implicações do AVCi na estabilidade genômica dos indivíduos, no entanto é necessário compreender como os demais resultados se correlacionam com esse achado (Yang *et al*., 2022; Santovito *et al*., 2023).

6.9 Biomarcadores

Um dos eixos deste estudo teve como objetivo analisar os níveis de BDNF e TNF-α, fato que não se confirmou de forma significativa entre os grupos GC e GAVCi. No entanto, foi possível inferir que os resultados refletiram a complexidade da heterogeneidade humana e como os fatores mais diversos podem afetar a direção que os dados tomam. Assim, a compreensão mais abrangente dos fatores envolvidos pode entregar informações fundamentais para orientar o manejo clínico dos indivíduos.

Estudos com grupos heterogêneos sempre requerem metodologias e análises estatísticas robustas, pois a variação intra e intergrupos representa uma barreira a ser superada para a adequada interpretação dos dados coletados. No caso de indivíduos pós-AVC, as diferenças na gravidade do evento, nas comorbidades, nos tratamentos prévios e em outros fatores podem contribuir para uma grande variação nos resultados clínicos e nos biomarcadores. Portanto, compreender como cada variável impacta essa variação é essencial para identificar e extrair informações relevantes.

6.9.1 Biomarcador BDNF

O presente estudo realizou a análise dos níveis séricos de BDNF com o objetivo de correlacionar os achados entre o GC e o GAVCi. Os dados indicaram uma similaridade de resultados na amostra, o que foi inesperado, uma vez que as demais dimensões avaliadas (cognitiva, dor, espasticidade e presença de MN) sugeriram um estado neurológico global ainda disfuncional. No entanto, o tamanho da amostra do GC foi reduzido devido à exclusão de indivíduos que apresentavam comorbidades incompatíveis com o estudo, as quais foram identificadas durante o tratamento das amostras.

Seguindo esta observação, as coletas do GC e GAVCi ocorreram em momentos distintos no período de três meses, de acordo com a disponibilidade dos indivíduos para o agendamento. Questões individuais do tratamento dos indivíduos não foram controladas por questões éticas, pois interferem na conduta clínica, sobretudo relativas ao uso de antidepressivos, analgésicos e outros fármacos com ação sobre o SNC e com potencial para modificar a leitura do material coletado. Outro aspecto fundamental relativo às amostras tem origem na seleção do GAVCi, sendo que todos não tinham iniciado o tratamento de reabilitação física que ocorre na fase ambulatorial e se estende por um longo período. Neste contexto, os dados relativos ao BDNF produzidos retrataram o momento do tratamento clínico em que os indivíduos se encontravam, o mesmo se aplicando ao GC.

Um estudo desenvolvido por Mosiotek e colaboradores (2021) relatou que a medicação antidepressiva pode alterar os níveis séricos de BDNF, fato que levanta questões quanto à validade de mensurar níveis séricos do biomarcador em indivíduos que estão sendo tratados regularmente com esses medicamentos para estados depressivos. Com essa asserção, fica evidenciado que o BDNF é alterado pela presença de antidepressivos, sendo, portanto, considerado um mediador importante da resposta a estes fármacos. Ressalta-se, porém, que outros fatores correlacionados (ambientais, nutricionais e fisiológicos) também têm impacto na quantidade de BDNF disponível no sistema circulatório (Cubillos; Engmann; Brancato, 2022).

A atividade física regular e exercícios terapêuticos para indivíduos com depressão têm um papel relatado de indutores do aumento dos níveis de BDNF em indivíduos saudáveis. No entanto, há ressalvas, pois, estudos com avaliação e coleta

em curtos períodos de análise não atingiram o objetivo de estabelecer com clareza a relação entre exercícios físicos, melhoria do BDNF e resposta adequada ao estado depressivo (Jemni *et al*., 2023).

Tanto antidepressivos típicos, quanto os de ação rápida, ligam-se diretamente ao receptor TrkB, potencializando alostericamente a sinalização do BDNF, o que sugere que o TrkB é um alvo direto para drogas antidepressivas (Casarotto *et al*., 2021; Casarotto; Umemori; Castrén, 2022).

Há indícios de que a redução na oferta de BDNF por diversos fatores causam desequilíbrios e perdas da função das redes de neurônios. No sentido oposto, níveis elevados da biomolécula estão associados a um risco menor de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Ibrahim *et al*., 2022).

O BDNF é um mediador importante da plasticidade funcional e estrutural no SNC, influenciando a neurogênese e a densidade das espinhas dendríticas, o que pode contribuir para a proteção contra a neurodegeneração, particularmente na doença de Alzheimer (Colucci-D'Amato; Speranza; Volpicelli, 2020). Porém, apesar do BDNF em quantidades baixas ter sido associado ao quadro depressivo em indivíduos que sofreram AVC, não há um indicativo substancial que relate que estes mesmos níveis afetem a função motora, sugerindo que a presença do BDNF impacta sobretudo a saúde cognitiva e não, na mesma proporção, a função motora após um AVC (Han *et al*., 2020).

Antidepressivos podem se ligar diretamente aos receptores TrKB, facilitando a localização sináptica deste receptor e sua ativação pelo BDNF, o que pode ter implicações na plasticidade neuronal e em respostas antidepressivas, já que o papel desta via é assegurar a homeostase da célula nervosa, garantindo sua estabilidade e funcionalidade, sobretudo sobre a neuroplasticidade, fato fundamental na fase posterior ao evento do AVC (Casarotto *et al*., 2021).

Neste mesmo sentido cabe salientar que funções como a da glicogênio-sintase-cinase-3Beta (GSK-3β) podem servir como um biomarcador diagnóstico para o comprometimento cognitivo leve em indivíduos idosos com diabetes tipo 2 e outras alterações metabólicas, pois além da sua função na membrana celular, também afeta as vias de sinalização do BDNF e, consequentemente, a da neuroplasticidade (Du *et al*., 2019).

Embora o objeto do estudo tenha sido compreender a inter-relação e o impacto de determinados biomarcadores nos aspectos gerais relacionados à cognição e à dor, não foram avaliados os subtipos circulantes de BDNF. Essa observação se faz necessária, pois portadores do alelo Met do BDNF apresentam uma função cognitiva inferior após um AVC, sugerindo que o genótipo do BDNF pode ser um preditor útil da função cognitiva na reabilitação pós-AVC (Han *et al*., 2020).

Nesse sentido, o estudo proposto por Van Den Bosch e colaboradores (2021) associou a presença do alelo Met do BDNF em combinação com a patologia de formação de placas amiloides a uma forte relação com a taxa de declínio cognitivo para a demência em adultos cognitivamente normais, no entanto não estabeleceu nenhuma relação com a genotoxicidade.

Outra correlação importante encontrada na literatura e que não encontrou eco nos dados obtidos teve foco nos estados demenciais que se apresentam em quadros manifestos de Alzheimer, noqual a redução de níveis séricos de BDNF tem reflexo na perda da capacidade dos indivíduos de elaborarem um nexo causal de fatos (função mnemônica), sugerindo que o BDNF, em níveis mais baixos, pode ser um biomarcador para o envelhecimento acelerado do SNC (Sidenkova, 2021).

Esta assertiva encontra um paralelo nos estudos de Setyopranoto e colaboradores (2024), no qual foram observadas quedas substanciais nos níveis de BDNF após o evento de um AVCi na fase aguda, com indicadores inferiores a 23,29 ng/mL, o que pode indicar um risco aumentado para o comprometimento cognitivo, sugerindo novamente que o BDNF tem lugar como preditor no comprometimento cognitivo desses indivíduos. Este fato foi observado nos dados coletados neste estudo através do MEEM já na fase tardia da doença, no entanto na fase crônica os achados foram similares entre os GC e GAVCi.

Eventos adversos na infância, desde catástrofes humanitárias de toda sorte e dificuldades financeiras/pobreza não mostraram uma associação forte e duradoura com a metilação do promotor de BDNF na velhice, o que sugere que existem mecanismos que agem intrinsecamente nos ajustes necessários para a manutenção e regeneração do SN no transcurso da vida (Zhou *et al*., 2023).

Apesar de não ser o foco deste estudo, cabe a observação de que indivíduos que desenvolvem retinopatia diabética e úlceras periféricas têm níveis séricos de BDNF significativamente mais baixos, sugerindo que a diminuição pode prejudicar o

metabolismo da glicose e contribuir para as vias patogênicas do diabetes e seus desdobramentos vasculares (Moosaie *et al*., 2023).

Em uma avaliação que envolveu uma população de chineses idosos foi constatado que o nível de BDNF no plasma diminuiu durante o estágio em que o comprometimento cognitivo leve ocorria, sendo que durante a evolução do estado demencial o BDNF aumentava discretamente, todavia com inferências relacionadas à idade, educação, ocupação e fonte da amostra, indicando um paralelo com o grupo amostral avaliado do GAVCi (Qian *et al*., 2022).

6.9.2 Biomarcador TNF- α

Os dados apresentados neste estudo indicaram que não houve diferença estatística para a dosagem sérica de TNF-α entre os GC e GAVCi. No entanto, é importante ressaltar que todos os indivíduos do GAVCi faziam uso de 4 a 7 medicamentos. Entre os fármacos mais recorrentes encontravam-se: reguladores de arritmia cardíaca, anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais, analgésicos, anticoagulantes e antidepressivos, o que foi um desafio para a seleção da amostra e coleta dos dados.

Outra condição amostral tem relação com o tempo médio transcorrido desde o evento inicial do AVCi, que altera o quantitativo e a função do TNF-α nos processos de reorganização do tecido. Além do mais, fatores ambientais, econômicos, alimentares, diferença de sexo e outras comorbidades apresentadas devem ser consideradas.

Em doenças pulmonares o TNF-α tem uma função dicotômica no estadiamento da patologia na fase aguda média como barreira ao processo inflamatório alveolar, através do receptor TNFR1. Já na fase crônica o receptor TNFR2 está relacionado à proteção da atividade ventilatória e à regulação dos fluidos alveolares (Lucas *et al*., 2022).

A mesma assertiva se aplica a um estudo que avaliou, em um modelo animal, o papel da biomolécula na doença renal crônica (DRC) e inferiu que o TNF-α tem um papel também distinto em cada fase da doença (Lousa *et al*., 2022).

A depressão via de regra tem uma correlação com as alterações nos níveis de citocinas inflamatórias e outras biomoléculas, incluindo o TNF-α. Ao tratar a doença

com antidepressivos observa-se, em muitos casos, a redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e, inversamente, o aumento do BDNF, correlacionando-se diretamente com a melhoria dos parâmetros clínicos. Essa observação pode explicar, ao menos em parte, os dados que apontam não haver diferença estatística entre o GC e o GVACi da amostra do estudo em curso, pois determinados fármacos de ação central parecem ter efeito modulador de citocinas (Kotkowska; Strzelecki, 2022).

O estudo desenvolvido por Kirzinger e colaboradores (2021) vem de encontro aos achados do estudo para o GAVCi ao relatarem que níveis elevados de IL-6 e fibrinogênio na fase subaguda, o que em tese ocorre entre três e seis meses de acordo com a clínica, extensão e danos provocados do AVC, foram associados a piores resultados clínicos, enquanto níveis de TNF-α não foram associados a resultados diretamente relacionados à condição clínica do indivíduo.

Alterações hemodinâmicas inerentes à idade avançada têm relação com as células-tronco hematopoiéticas e estromais, o que afetam a mediação pró-inflamatória. Entre os mediadores está o TNF-α, que, em nexo causal, coopera para a cascata de eventos que culmina com a anemia, além da presença de proteína C-reativa (PCR), condições estas que contribuem sobremaneira para a redução da vida e subsequente mortalidade de idosos por doença cardiovascular (Bruserud; Vo; Rekvam, 2022).

O uso de um inibidor do receptor de TNF-α em um modelo animal de AVCi mostrou efeitos neuroprotetores, antidiabéticos e anti-inflamatórios, sugerindo um papel potencial para terapias anti-TNF no tratamento do AVCi (Lin *et al*., 2021).

Cabe ressaltar que características genéticas podem estar relacionadas ao papel do TNF-α. O polimorfismo no promotor do gene TNF-α foi associado a um risco aumentado de desenvolvimento de AVCi em uma população tailandesa, indicando um papel genético do TNF-α na suscetibilidade ao AVCi, o que pode estabelecer um nexo causal para outras populações (Kamdee *et al*.,2021). Um polimorfismo no promotor do gene TNF-α e níveis elevados de TNF-α foram associados à etiologia do AVCi em diferentes contextos étnicos (Duan *et al*., 2022).

Níveis elevados de TNF-α no líquido cefalorraquidiano foram associados a uma diminuição mais rápida no metabolismo da glicose cerebral em idosos não dementes, sugerindo um papel do TNF-α na patogênese de doenças neurodegenerativas (Fu; Zhu; Huang, 2021).

As pesquisas sobre medicações anti-inflamatórias têm se concentrado em entender como esses medicamentos podem reduzir a atividade do TNF-α e influenciar as vias de sinalização relacionadas à inflamação. As moléculas anti-inflamatórias que reduzem o TNF-α atuam principalmente nas vias de sinalização do complexo TNF-TNFR1/TNFR2 e TLR4/MD2, levando à consequente inibição da via do NF-κB, melhorando assim os aspectos das doenças inflamatórias estudadas (Lima *et al*., 2022).

O agonista do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), liraglutide, demonstrou reduzir significativamente o TNF-α e o estresse oxidativo, melhorando a hiperlocomoção e a disfunção cognitiva em ratos, tanto diabéticos, quanto não diabéticos (Sedky; Magdy, 2021).

7. CONCLUSÕES

Um dos focos do estudo, na proposição inicial, era identificar as contribuições do BDNF e do TNF-α na resposta inflamatória e neurodegenerativa, o que não foi corroborado pelos principais achados, não sendo obtidos os resultados esperados.

Esse resultado pode ser atribuído, ao menos em parte, ao uso da polifarmácia pelos pacientes do GAVCi, o que pode ter introduzido um viés significativo nos dados e dificultou a detecção de correlações mais conclusivas sobre o papel e o envolvimento desses biomarcadores. Todavia, outros fatores inerentes à condição humana, desde a variabilidade genética, o sexo, e outros fatores socioambientais também podem ter contribuído para esse resultado sendo, em certo sentido, indissociáveis ao indivíduo e um desafio para o rigor metodológico.

Contudo, as análises de cultivo de linfócitos e de esfregaço sanguíneo revelaram uma correlação estatisticamente significativa na frequência de MN, sugerindo que a instabilidade genômica desempenha um papel importante no quadro clínico desses indivíduos. Ressalta-se, no entanto, que é fundamental para estudos futuros que se consiga mapear a presença de MN em diversas fases da DCV para poder inferir com mais precisão o seu papel no estadiamento do AVCi e assim permitir sua utilização como um possível marcador pré evento vascular.

Já os aspectos psicométricos representados pelo MEEM permitiram avaliar aspectos concretos da lesão cerebral, demonstrando uma perda estatisticamente significativa das funções de cálculo e percepção espacial, com um impacto global para a cognição e refletindo o comprometimento dos pacientes com AVCi.

A análise da percepção da dor, embora não tenha atingido significância estatística em todas as dimensões, apresentou valores expressivos para os aspectos afetivos e para a dimensão “miscelânia” do questionário, sugerindo que fatores como a variabilidade individual, social e o uso de medicamentos podem estar influenciando a expressão do quadro álgico dos indivíduos.

Nos resultados obtidos pelos parâmetros clínicos, como o Índice de Massa Corporal (IMC), ambos os grupos, controle e AVCi, apresentaram níveis elevados, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. No entanto, a PA mostrou-se significativamente aumentada no grupo de pacientes com AVCi, inclusive após o

evento isquêmico, o que ressalta a importância do monitoramento rigoroso desse parâmetro no manejo pós-AVCi.

A relação entre a polifarmácia e os achados deste estudo reforça a necessidade de cautela na interpretação dos resultados, visto que o uso concomitante de múltiplos medicamentos pode ter mascarado os efeitos biológicos esperados dos biomarcadores TNF-α e BDNF, bem como aspectos perceptivos da dor. Assim, futuras pesquisas nesta área devem considerar esse fator buscando formas de minimizar seu impacto para obter conclusões mais precisas, embora pesquisa em humanos sejam um desafio inerente e necessitem de ferramentas metodológicas com a robustez necessária para minimizar os efeitos dos vieses deste perfil de estudo.

Outro aspecto fundamental para dar solidez à amostra foi o uso da análise por partição de variância entre as matrizes, revelando uma relação de 73% entre as dimensões bioquímicas, grupo, medicamentos e variáveis clínicas. Tal relação evidenciou uma interdependência significativa entre esses fatores, demonstrando que as variações observadas nos dados bioquímicos, entre eles os MN, e as respostas clínicas, incluindo os níveis de PA, MC e os parâmetros cognitivos medidos pelo MEEM, estão fortemente influenciadas pelo grupo ao qual os indivíduos pertencem (GC ou GAVCi) e pelo montante de medicações utilizadas, incluindo os excessos representados pela polifarmácia.

Esse achado reforça a complexidade do quadro clínico dos indivíduos com AVCi na medida em que fatores bioquímicos e clínicos são modulados tanto pela condição subjacente da patologia, quanto pela intervenção terapêutica, o que corrobora a necessidade de considerar esses elementos em conjunto para uma compreensão mais ampla do impacto dos biomarcadores. Tal correlação sólida entre as dimensões analisadas sugere que a instabilidade genômica, representada pelos MN, interage de forma significativa com o perfil clínico e bioquímico dos pacientes, em consonância com os objetivos propostos no estudo.

De forma geral é possível inferir que o estudo foi ao encontro de seus objetivos, correlacionando a presença de MN com os aspectos bioquímicos e clínicos dos indivíduos, destacando a relevância da instabilidade genômica. No entanto, o papel dos biomarcadores TNF-α e BDNF requer mais investigações, especialmente em cenários clínicos nos quais o uso da polifarmácia possa ser controlado, fato que, por questões éticas, não foi possível suprimir nesta pesquisa.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O AVC isquêmico (AVCi) representa um desafio global para a saúde pública, cujos desfechos geram desdobramentos significativos tanto a nível individual, quanto social. Nesse contexto, é crucial minimizar seu surgimento por meio de políticas públicas direcionadas e eficazes, além de manejar adequadamente o impacto da patologia ao longo do processo de reabilitação pós-evento, sendo algo que deve ser insistentemente pensado. Incrementar ferramentas de detecção que possibilitem um melhor cuidado para os afetados parece ser um caminho sensato.

Avaliar a frequência de micronúcleos (MN) e sua relação com doenças arteriais coronarianas (DAC) apresenta um custo reduzido e pode beneficiar a população em geral, permitindo a avaliação e o tratamento preventivo de um perfil específico de indivíduos, conforme observado neste estudo. Para que essa observação se concretize é necessário realizar mais estudos sobre o tema, ampliando o escopo de compreensão da relação observada e fortalecendo o entendimento sobre as conexões entre DAC e a presença de MN.

8.1 Relevância do Estudo

O AVCi tem um impacto significativo tanto no nível individual, quanto na coletividade. As manifestações clínicas do AVCi afetam de maneira definitiva a qualidade de vida do indivíduo, tornando essencial a presença de uma equipe multiprofissional qualificada, o que implica em custos elevados para o cuidado a longo prazo.

Assim, a expectativa deste estudo é fornecer informações valiosas para futuras pesquisas, com o objetivo de aumentar a compreensão do AVCi e suas dimensões pós-evento, considerando retrospectivamente os fatores complexos que contribuíram para o desenvolvimento da patologia. Espera-se que os temas abordados nesta investigação possam servir como uma ferramenta adicional, complementando outras iniciativas com potencial para ampliar o suporte aos indivíduos acometidos.

8.2 Desafios e Limitações da Pesquisa

Entre os desafios e as limitações da pesquisa, encontram-se:

- a primeira limitação relaciona-se ao tamanho amostral, fato associado a todos os critérios de inclusão e exclusão que são necessários para a participação da pesquisa, e que limitaram os participantes e, por consequência, reduziram a exposição das variáveis individuais na resposta observada, fato que foi levado em consideração ao adotar as ferramentas de bioestatísticas propostas para o estudo;
- medidas paramétricas de TNF-α e BDNF podem ser alteradas por comorbidades ocultas, uso de medicações como anti-inflamatórios, antidepressivos e polifarmácia, que podem se relacionar direta e indiretamente com as sequelas do AVCi;
- a presença de MN, apesar de ser amplamente citada na literatura como um fator de forte correlação com doenças vasculares, pode ser influenciada também por condições ambientais e sociais;
- a generalização dos resultados tende a ser uma limitação, explicada pelo fato de que as amostras são heterogêneas. Assim, o nível de reprodutibilidade pode não ser homogêneo o suficiente para extrapolar para toda a população;
- apesar da literatura atestar a prevalência de que o sexo feminino é afetado com mais gravidade pelo AVCi, não há estudos conclusivos a respeito das diferenças de como a atividade hormonal distinta para os sexos, ou a ausência desta, têm influência sobre os parâmetros bioquímicos, e como esta provável sinergia pode impactar os dados.

8.3 Produção Científica obtida durante o desenvolvimento da pesquisa

Para uma melhor compreensão do tema que fundamenta esta tese, foram elaboradas duas revisões de literatura. A primeira revisão visou em embasar e esclarecer os conceitos relacionados ao acidente vascular cerebral (AVC) e suas especificidades, com foco no papel do fator de necrose tumoral (TNF-α) na reabilitação física dos indivíduos afetados. A segunda revisão enfatizou a presença de MN em

pacientes idosos obesos e sua correlação com as doenças do aparelho circulatório. Esses artigos constituíram o arcabouço teórico que fundamentou e orientou o desenvolvimento da tese e direcionou as buscas por literatura pertinente para adensar a discussão. A seguir, apresenta-se uma versão sucinta de cada uma das publicações.

O primeiro artigo de revisão foi publicado na Revista *Varia Scientia* – Ciências da Saúde, intitulado de "Papel do Fator de Necrose Tumoral na Reabilitação Física do Acidente Vascular Cerebral: Revisão Integrativa". Neste, o AVC foi apresentado como uma condição neurológica aguda e com um impacto significativo na saúde pública. As lesões vasculares resultaram em inflamação e déficits físicos, cognitivos e de linguagem, exigindo reabilitação interdisciplinar e multiprofissional.

Esta revisão investigou a interação entre o fator de necrose tumoral (TNF-α) e a reabilitação física, utilizando a estratégia PICO e selecionando artigos publicados entre 2010 e 2022. Após a análise de 366 artigos por três revisores independentes, dois foram incluídos: um estudo clínico randomizado sobre o efeito do treinamento aeróbico na resposta inflamatória e uma metanálise sobre a relação entre inflamação e recuperação pós-AVC. Ambos destacaram a importância da reabilitação na modulação das citocinas inflamatórias. A revisão apontou para a necessidade de pesquisas futuras com amostras maiores e metodologias rigorosas para aprofundar a compreensão do papel do TNF-α na reabilitação pós-AVC (Figura 10).

O segundo artigo foi publicado na Revista *Contribuiciones a las Ciencias Sociales,* intitulado de "A presença de micronúcleos em pacientes idosos obesos e sua correlação com doenças do aparelho circulatório: uma revisão integrativa". Este artigo examinou os micronúcleos como indicadores de danos genéticos associados a várias doenças e a comorbidades em idosos. A revisão, realizada com a estratégia PICO, analisou 117 artigos publicados entre 2010 e 2024, obtidos de bases como *PubMed, Medline, Cochrane, Lilacs e Web of Science.*

A análise de elegibilidade conduzida por três revisores independentes na plataforma *Rayyan* apresentou uma concordância de 89,4%. Seis artigos, classificados acima do nível B1 pelos critérios de Oxford, foram lidos na íntegra. A ferramenta ROBIS foi utilizada para avaliar o viés dos dois artigos restantes que atenderam em definitivo aos critérios de seleção, revelando que um artigo apresentava alto risco em um domínio, enquanto o outro atendia aos critérios PICO.

Figura 10: Artigo de revisão publicado na Revista *Varia Scientia* – Ciências da Saúde, intitulado “Papel do Fator de Necrose Tumoral na Reabilitação Física do Acidente Vascular Cerebral: Revisão Integrativa”.

Varia Scientia
Ciências da Saúde
e-ISSN 2446-8118

PAPEL DO FATOR DE NECROSE TUMORAL NA REABILITAÇÃO FÍSICA DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: REVISÃO INTEGRATIVA

ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR IN THE PHYSICAL REHABILITATION OF STROKE: INTEGRATIVE REVIEW

PAPEL DEL FACTOR DE NECROSIS TUMOR EN LA REHABILITACIÓN FÍSICA DEL UM ACCIDENTE CEREBROVASCULAR: REVISIÓN INTEGRATIVA

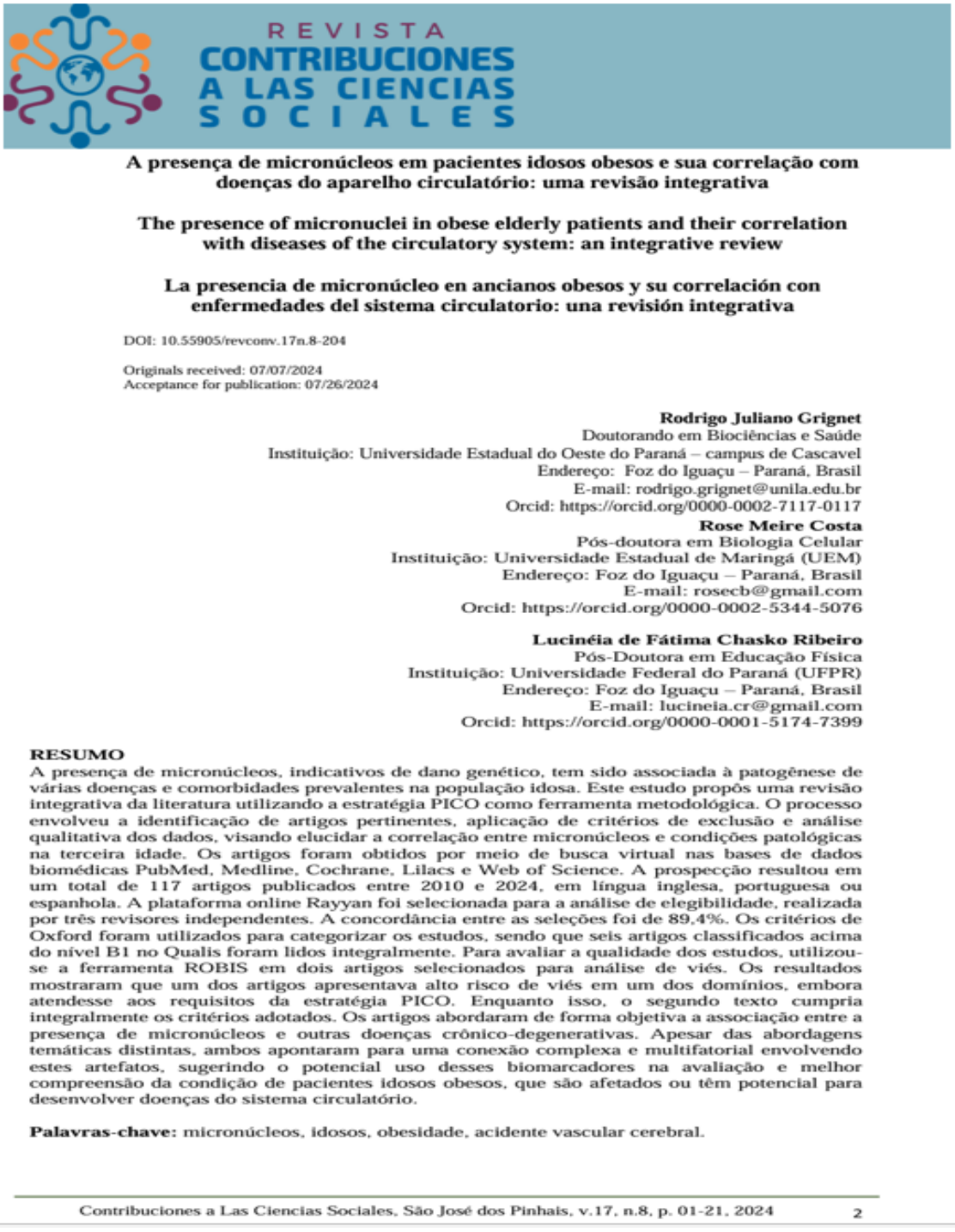
Rodrigo Juliano Grignet[1]
Juliann Ernesto Grignet[2]
Jean Franciesco Vettorazzi[3]
Maria Claudia Gross[4]
Rose Meire Costa[5]
Lucinéia de Fátima Chasco Ribeiro[6]

RESUMO: O acidente vascular cerebral (AVC) é uma condição neurológica súbita devido a lesões vasculares, com impacto global significativo. Em 2022, no Brasil, causou 87.518 óbitos. Diversos tipos de lesões estão normalmente associados a obstruções vasculares, desencadeando um processo inflamatório. Indivíduos afetados frequentemente apresentam déficits físicos, cognitivos e de linguagem, exigindo abordagens interdisciplinares de reabilitação. Citocinas, em especial o TNF-α, desempenham um papel na resposta inflamatória, mas a natureza exata de sua influência na recuperação e reabilitação ainda não está esclarecida. O objetivo desta revisão foi correlacionar a interação entre o TNF-α e a reabilitação física pós-AVC, formulando uma pergunta de pesquisa com base na estratégia PICO e selecionando artigos publicados entre 2010 e 2022, em inglês, português e espanhol. O processo de pesquisa envolveu a análise de 366 artigos por três revisores independentes e cegados, resultando na inclusão de dois artigos após exclusões sucessivas. Dentre esses artigos, um estudo clínico randomizado investigou o efeito do treinamento aeróbico na resposta inflamatória, enquanto uma metanálise explorou a relação entre inflamação e recuperação pós-AVC. Ambos destacaram a importância da reabilitação física na modulação das citocinas inflamatórias em pacientes acometidos, embora tenham adotado abordagens distintas, com o propósito de evidenciar a importância desta intervenção na regulação das citocinas em indivíduos que sofreram AVC. Esta revisão visa aprofundar a compreensão da relação entre o TNF-α e a reabilitação, enfatizando a

[1] Discente do Programa de Pós-graduação em Biociências e Saúde da Unioeste - nível Doutorado. Professor de Fisiologia Humana e Anatomia da Unila. Profissional da rede assistencial de saúde do Município de Foz do Iguaçu (Atenção Primária em Saúde – APS). Preceptor da Residência Multiprofissional na APS.
[2] Acadêmico do curso de Medicina - Unioeste Cascavel/PR.
[3] Pós-doutor em Biologia Funcional e Molecular no Laboratório de Pâncreas Endócrino e Metabolismo, Instituto de Biologia, Unicamp. Professor adjunto na Universidade Federal da Integração Latino-Americana (Unila).
[4] Doutora pelo Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia. Professora associada da Universidade Federal da Integração Latino-Americana.
[5] Pós-doutora em Biologia Celular pela Universidade Estadual de Maringá. Professor associado nível C da Universidade Estadual do Oeste do Paraná.
[6] Pós-doutora pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Professora Associada do Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste).

Os resultados indicaram uma associação entre a presença de MN e as doenças crônico-degenerativas, sugerindo o uso desses biomarcadores na avaliação de pacientes idosos obesos propensos a doenças do sistema circulatório (Figura 11).

Figura 11: artigo publicado na Revista Contribuiciones a las Ciencias Sociales, intitulado, “A presença de micronúcleos em pacientes idosos obesos e sua correlação com doenças do aparelho circulatório: uma revisão integrativa”.



REVISTA CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES

A presença de micronúcleos em pacientes idosos obesos e sua correlação com doenças do aparelho circulatório: uma revisão integrativa

The presence of micronuclei in obese elderly patients and their correlation with diseases of the circulatory system: an integrative review

La presencia de micronúcleo en ancianos obesos y su correlación con enfermedades del sistema circulatorio: una revisión integrativa

DOI: 10.55905/revconv.17n.8-204

Originals received: 07/07/2024
Acceptance for publication: 07/26/2024

Rodrigo Juliano Grignet
Doutorando em Biociências e Saúde
Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná – campus de Cascavel
Endereço: Foz do Iguaçu – Paraná, Brasil
E-mail: rodrigo.grignet@unila.edu.br
Orcid: https://orcid.org/0000-0002-7117-0117

Rose Meire Costa
Pós-doutora em Biologia Celular
Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)
Endereço: Foz do Iguaçu – Paraná, Brasil
E-mail: rosecb@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0000-0002-5344-5076

Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro
Pós-Doutora em Educação Física
Instituição: Universidade Federal do Paraná (UFPR)
Endereço: Foz do Iguaçu – Paraná, Brasil
E-mail: lucineia.cr@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0000-0001-5174-7399

RESUMO

A presença de micronúcleos, indicativos de dano genético, tem sido associada à patogênese de várias doenças e comorbidades prevalentes na população idosa. Este estudo propôs uma revisão integrativa da literatura utilizando a estratégia PICO como ferramenta metodológica. O processo envolveu a identificação de artigos pertinentes, aplicação de critérios de exclusão e análise qualitativa dos dados, visando elucidar a correlação entre micronúcleos e condições patológicas na terceira idade. Os artigos foram obtidos por meio de busca virtual nas bases de dados biomédicas PubMed, Medline, Cochrane, Lilacs e Web of Science. A prospecção resultou em um total de 117 artigos publicados entre 2010 e 2024, em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. A plataforma online Rayyan foi selecionada para a análise de elegibilidade, realizada por três revisores independentes. A concordância entre as seleções foi de 89,4%. Os critérios de Oxford foram utilizados para categorizar os estudos, sendo que seis artigos classificados acima do nível B1 no Qualis foram lidos integralmente. Para avaliar a qualidade dos estudos, utilizou-se a ferramenta ROBIS em dois artigos selecionados para análise de viés. Os resultados mostraram que um dos artigos apresentava alto risco de viés em um dos domínios, embora atendesse aos requisitos da estratégia PICO. Enquanto isso, o segundo texto cumpria integralmente os critérios adotados. Os artigos abordaram de forma objetiva a associação entre a presença de micronúcleos e outras doenças crônico-degenerativas. Apesar das abordagens temáticas distintas, ambos apontaram para uma conexão complexa e multifatorial envolvendo estes artefatos, sugerindo o potencial uso desses biomarcadores na avaliação e melhor compreensão da condição de pacientes idosos obesos, que são afetados ou têm potencial para desenvolver doenças do sistema circulatório.

Palavras-chave: micronúcleos, idosos, obesidade, acidente vascular cerebral.

O desenvolvimento desses artigos permitiu compreender o caminho para construir o referencial teórico, explorando a interação entre fatores inflamatórios e biomarcadores genéticos e o impacto produzido pelo AVC e demais doenças crônico-degenerativas.

8.4 Agradecimento às Instituições Participantes da Pesquisa

É importante reconhecer o papel do Laboratório de Biologia Estrutural e Funcional da Unioeste e do Laboratório de Pesquisa em Ciências Médicas (LCPM) da Unila, que subsidiou a aquisição dos insumos para as etapas laboratoriais deste projeto, bem como o tratamento e a análise dos dados.

Destaca-se o apoio da Prefeitura Municipal de Foz do Iguaçu (PMFI) e da Secretaria de Saúde, cujo apoio institucional e infraestrutural foi essencial para o desenvolvimento desta pesquisa. A todos os colegas que colaboraram com o projeto e contribuíram para seu sucesso, meus mais sinceros agradecimentos.

REFERÊNCIAS

ABIODUN, A. Stroke (Cerebrovascular Accident (CVA) or brain attack) and its management-Literature review. **Int J Innov Healthc Res**, v. 6, p. 1-9, 2018.

AGGARWAL, B. B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. **Nature reviews immunology**, v. 3, n. 9, 745-756. 2003.

AHN, Hyo-Jeong *et al*. Associations between obesity parameters and the risk of incident atrial fibrillation and ischaemic stroke in the different age groups. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, p. 906844, 2022.

ALBERTS, Bruce *et al*. **Biologia molecular da célula**. Artmed Editora, 2017.

ALIBIGLOU, Laila *et al*. The relation between Ashworth scores and neuromechanical measurements of spasticity following stroke. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 5, p. 1-14, 2008.

ALJEAIDI, Muhamad S.; TAN, Edwin CK. The association between polypharmacy and cognitive ability in older adults: A national cohort study. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 18, n. 3, p. 2505-2509, 2022.

ALLEN, Claire Louise; BAYRAKTUTAN, Ulvi. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. **International journal of stroke**, v. 4, n. 6, p. 461-470, 2009.

ALVES, Francisco Eduardo Ferreira. **Erros pré-analíticos na realização do hemograma: um estudo sobre a diminuição de interferentes**. Campina Grande - ALVES, Francisco Eduardo Ferreira. Erros pré-analíticos na realização do hemograma: um estudo sobre a diminuição de interferentes. Campina Grande - PB, p. 51. 2020.

ASANOV, Maxim *et al*. Genomic instability in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a systematic review and meta-analysis of studies using the micronucleus assay. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 787, p. 108344, 2021.

BABRI, Shirin; DOOSTI, Mohammad-Hossein; SALARI, Ali-Akbar. Tumor necrosis factor-alpha during neonatal brain development affects anxiety-and depression-related behaviors in adult male and female mice. **Behavioural brain research**, v. 261, p. 305-314, 2014.

BAIN, Barbara J. Células Sanguíneas: **Um Guia Prático**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda., 2016. 504 p. ISBN 9781118817339 / 1118817338.

BAKO, Abdulaziz T. *et al*. Sex differences in post-stroke cognitive decline: A population-based longitudinal study of nationally representative data. **PLoS One**, v. 17, n. 5, p. e0268249, 2022.

BARBON, F. J. *et al*. Micronúcleos e sua relação com o Diagnóstico de Patologias. **Passo Fundo. Anais da VII Mostra de Iniciaçao Cientifica e Extensao Comunitaria da IMED**, 2013.

BARBOSA, Bruno Rossi *et al*. Avaliação da capacidade funcional dos idosos e fatores associados à incapacidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 3317-3325, 2014.

BARBOSA, João Paulo dos Anjos Souza *et al*. **Obesity and Places Where People Living in Sao Paulo City, Brazil.** 2020. Disponível em: https://www.researchsquare.com/article/rs-17052/v1. Acesso em: jul. de 2024.

BARROS, Guilherme Antônio Moreira de; COLHADO, Orlando Carlos Gomes; GIUBLIN, Mário Luiz. Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain. **Revista Dor**, v. 17, p. 15-19, 2016.

BASDEKI, Eirini D. *et al*. A lifestyle pattern characterised by high consumption of sweet and salty snacks, sugar sweetened beverages and sedentary time is associated with blood pressure in families at risk for type 2 diabetes mellitus in Europe. The Feel4Diabetes Study. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 36, n. 4, p. 1564-1575, 2023.

BATISTA, Valéria Bruna *et al*. Epidemiological profile of Stroke hospitalizations in Brazil from 2017 to 2022 and the role of primary health care. **São Paulo Medical Journal**. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.5327/1516-3180.141s1.719. Acesso em: jan. 2024.

BAZZARI, Amjad H.; BAZZARI, Firas H. BDNF therapeutic mechanisms in neuropsychiatric disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 15, p. 8417, 2022.

BELL, Tyler Reed; SPRAGUE, Briana N.; ROSS, Lesley A. Longitudinal associations of pain and cognitive decline in community-dwelling older adults. **Psychology and aging**, v. 37, n. 6, p. 715, 2022.

BERTOLA, Laiss *et al*. Prevalence of dementia and cognitive impairment no dementia in a large and diverse nationally representative sample: the ELSI-Brazil study. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 78, n. 6, p. 1060-1068, 2023.

BHIMANI, Rozina *et al*. Spasticity, Pain, and fatigue: are they Associated with Functional outcomes in people with stroke. **Rehabilitation Nursing Journal**, v. 47, n. 2, p. 60-71, 2022.

BODMER, Jean-Luc; SCHNEIDER, Pascal; TSCHOPP, Jürg. The molecular architecture of the TNF superfamily. **Trends in biochemical sciences**, v. 27, n. 1, p. 19-26, 2002.

BOLOGNESI, Claudia *et al*. The HUMNxl scoring criteria for different cell types and nuclear anomalies in the buccal micronucleus cytome assay–An update and expanded photogallery. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 753, n. 2, p. 100-113, 2013.

BORGHI, Alice *et al*. The E3 ubiquitin ligases HOIP and cIAP1 are recruited to the TNFR2 signaling complex and mediate TNFR2-induced canonical NF-κB signaling. **Biochemical Pharmacology**, v. 153, p. 292-298, 2018.

BOROWICZ, Wojciech *et al*. Assessment of Changes in Serum C-Reactive Protein Levels in Patients after Ischemic Stroke Undergoing Rehabilitation-A Retrospective Observational Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 3, p. 1029, 2023.

BRANDT, Emma *et al*. The role of gender in cognitive outcomes from stroke. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 29, n. 9, p. 878-884, 2023.

BRANT, Luisa Campos Caldeira *et al*. Burden of Cardiovascular diseases attributable to risk factors in Brazil: data from the" Global Burden of Disease 2019" study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 55, p. e0263-2021, 2022.

BRASIL. Ministério da Educação. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES. **CAPES melhora ferramentas de avaliação da pós-graduação**. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/capes/pt-br/assuntos/noticias/capes-melhora-ferramentas-de-avaliacao-da-pos-graduacao. Acesso em: 08 de fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS**. Assistência à Saúde. 2018. Disponível em:<http.//datasus.saude.gov.br/informacoes-desaude/tabnet/assistencia-a-saude. Acesso em: 22 de abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS**. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. Informações de Saúde até o ano de 2022. Disponível em: In: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def. Acesso em jun. de 2024.

BRIGADSKI, Tanja; LEßMANN, Volkmar. The physiology of regulated BDNF release. **Cell and Tissue Research**, v. 382, n. 1, p. 15-45, 2020.

BROWN, Christina *et al*. Stroke severity in ischemic stroke patients with a history of diastolic blood pressure treated in a telestroke network. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 9, n. 10, p. 345, 2022.

BRUCKI, Sonia *et al*. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 61, p. 777-781, 2003.

BRUSERUD, Øystein; VO, Anh Khoi; REKVAM, Håkon. Hematopoiesis, Inflammation and Aging—The Biological Background and Clinical Impact of Anemia and Increased C-Reactive Protein Levels on Elderly Individuals. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 3, p. 706, 2022.

CAÇADOR, Catarina *et al*. The prevalence of polypharmacy and potentially inappropriate medications and its relationship with cognitive status in Portuguese

institutionalized older adults: a cross-sectional study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 5, p. 2637, 2022.

CARVALHO DE OLIVEIRA, Lara *et al*. Abstract TMP34: Association Of Post-stroke Cognitive Impairment With Long-term Patient-reported Outcome Measures. **Stroke**, v. 54, n. Suppl_1, p. ATMP34-ATMP34, 2023.

CASAROTTO, Plinio C. *et al*. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. **Cell**, v. 184, n. 5, p. 1299-1313. e19, 2021.

CASAROTTO, Plinio; UMEMORI, Juzoh; CASTRÉN, Eero. BDNF receptor TrkB as the mediator of the antidepressant drug action. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 15, p. 1032224, 2022.

CHEN, Guan *et al*. Oxidative stress induces chromosomal instability through replication stress in fibroblasts from aged mice. **Journal of cell science**, v. 136, n. 11, p. jcs260688, 2023.

CHEN, Weijie *et al*. Microglial phagocytosis and regulatory mechanisms after stroke. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 42, n. 9, p. 1579-1596, 2022.

CHEN, Weiqi *et al*. Association of body mass index and risk of stroke after acute minor stroke or tia: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. **Neurotoxicity Research**, v. 36, p. 836-843, 2019.

CHOO, Myeongjeong *et al*. Retrograde BDNF to TrkB signaling promotes synapse elimination in the developing cerebellum. **Nature communications**, v. 8, n. 1, p. 195, 2017.

COLAÇO, C. S. **Avaliação do potencial antidepressivo da ayahuasca em ratos. Comportamento, quantificação de monoaminas e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).** Dissertação de mestrado, Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil. 2018. Disponível em:https.//repositorio.unb.br/handle/10482/34698. Acesso em: 18 de jun. 2022.

COLGAN, Lesley A. *et al*. PKCα integrates spatiotemporally distinct Ca2+ and autocrine BDNF signaling to facilitate synaptic plasticity. **Nature neuroscience**, v. 21, n. 8, p. 1027-1037, 2018.

COLUCCI-D'AMATO, Luca; SPERANZA, Luisa; VOLPICELLI, Floriana. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 20, p. 7777, 2020.

CONSTANTINO, Juliana Lima *et al*. Polypharmacy, inappropriate medication use and associated factors among brazilian older adults. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 28, n. 3, p. 400-408, 2020.

COURCOUL, Leonie *et al*. PS-P04-10: IMPACT OF BLOOD PRESSURE VARIABILITY ON THE RISK OF STROKE AND PREMATURE DEATH. **Journal of Hypertension**, v. 41, n. Suppl 1, p. e249, 2023.

COUTURIER, Julien *et al*. Inhibition of double-stranded RNA-dependent protein kinase strongly decreases cytokine production and release in peripheral blood mononuclear cells from patients with Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 21, n. 4, p. 1217-1231, 2010.

CRAMER, Steven C. *et al*. Cognitive deficits after stroke. **Stroke**, v. 54, n. 1, p. 5-9, 2023.

CUBILLOS, Susana; ENGMANN, Olivia; BRANCATO, Anna. BDNF as a mediator of antidepressant response: recent advances and lifestyle interactions. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 22, p. 14445, 2022.

CUNÍ-LÓPEZ, Carla *et al*. Recent advances in microglia modelling to address translational outcomes in neurodegenerative diseases. **Cells**, v. 11, n. 10, p. 1662, 2022.

CURADO, Daniel da Silva Pereira *et al*. Direct cost of systemic arterial hypertension and its complications in the circulatory system from the perspective of the Brazilian public health system in 2019. **PloS one**, v. 16, n. 6, p. e0253063, 2021.

DA COSTA LEITE, Iuri *et al*. Burden of disease in Brazil and its regions, 2008. **Cadernos de saude publica**, v. 31, p. 1551-1564, 2015.

DA SILVA PAIVA, Laércio *et al*. Temporal trend of the prevalence of modifiable risk factors of stroke: an ecological study of Brazilians between 2006 and 2012. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 9, p. 5651, 2022.

DATASUS. **Internações por Capítulo CID-10 Segundo Ano/mês Atendimento Período: Nov/2018-Nov/2019, Morb. Hosp**. DO SUS - POR LOCAL INTERNAÇÃO – Brás. 2021.

DAVIES, Laurie E. *et al*. Adverse outcomes of polypharmacy in older people: systematic review of reviews. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 21, n. 2, p. 181-187, 2020.

DE CARVALHO, Maria Iasmin Félix *et al*. Acidente vascular cerebral: dados clínicos e epidemiológicos de uma clínica de fisioterapia do sertão nordestino brasileiro. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 2, n. 6, 2014.

DE VINCENTI, Ana Paula *et al*. Mechanisms that modulate and diversify BDNF functions: implications for hippocampal synaptic plasticity. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 13, p. 135, 2019.

DELL'OSBEL, Rafaela Santi *et al*. Prevalence of overweight and obesity and increased risk for cardiovascular disease and associated factors in farming families in southern Brazil. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 1, p. 1252-1270, 2023.

DEO, Permal; FENECH, Michael; DHILLON, Varinderpal S. Association between glycation biomarkers, hyperglycemia, and micronucleus frequency: a meta-analysis. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 787, p. 108369, 2021.

DI ANGELANTONIO, Emanuele *et al*. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. **The lancet**, v. 388, n. 10046, p. 776-786, 2016.

DICKENS, Rondalyn R. *et al*. Abstract HUP13: Assessing Patient Perceptions Of Strokes Reveals Limited Coherence And Perceived Barriers To Treatment Compliance In Hospitalized Stroke Patients Independent Of Race/ethnic And Socioeconomic Factors. **Stroke**, v. 54, n. Suppl_1, p. AHUP13-AHUP13, 2023.

DOSTERT, Catherine *et al*. The TNF family of ligands and receptors: communication modules in the immune system and beyond. **Physiological reviews**, v. 99, n. 1, p. 115-160, 2019.

DOU, Shu-Hui *et al*. The role of brain-derived neurotrophic factor signaling in central nervous system disease pathogenesis. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 16, p. 924155, 2022.

DREWES, Asbjørn Mohr *et al*. McGill Pain Questionnaire translated into Danish: experimental and clinical findings. **Clinical Journal of Pain**, v. 9, p. 80-80, 1993.

DU, Bingying *et al*. Strong association of serum GSK-3β/BDNF ratio with mild cognitive impairment in elderly type 2 diabetic patients. **Current Alzheimer Research**, v. 16, n. 12, p. 1151-1160, 2019.

DUAN, Ranran *et al*. TNF-α (G-308A) polymorphism, circulating levels of TNF-α and IGF-1: risk factors for ischemic stroke—an updated meta-analysis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 831910, 2022a.

DUAN, Yi-Wen *et al*. Neuroimmune mechanisms underlying neuropathic pain: the potential role of TNF-α-necroptosis pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 13, p. 7191, 2022b.

EFREMOVA, Daniela *et al*. Dissecting the Spectrum of stroke risk factors in an apparently healthy population: paving the roadmap to primary stroke prevention. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 10, n. 2, p. 35, 2023.

EL-SAADI, Madison Wynne *et al*. Tracing brain genotoxic stress in Parkinson's disease with a novel single-cell genetic sensor. **Science Advances**, v. 8, n. 15, p. eabd1700, 2022.

EXALTO, Lieza G. *et al*. Sex differences in poststroke cognitive impairment: a multicenter study in 2343 patients with acute ischemic stroke. **Stroke**, 2023.

EYILETEN, Ceren *et al*. The relation of the brain-derived neurotrophic factor with microRNAs in neurodegenerative diseases and ischemic stroke. **Molecular neurobiology**, v. 58, n. 1, p. 329-347, 2021.

FEIGIN, Valery L. *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. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 10, p. 795-820, 2021.

FELISBINO-MENDES, Mariana Santos *et al*. The burden of non-communicable diseases attributable to high BMI in Brazil, 1990–2017: findings from the Global Burden of Disease Study. **Population Health Metrics**, v. 18, p. 1-13, 2020.

FENECH, Michael *et al*. “Micronuclei and Disease” special issue: Aims, scope, and synthesis of outcomes. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 788, p. 108384, 2021.

FENECH, Michael *et al*. Micronuclei as biomarkers of DNA damage, aneuploidy, inducers of chromosomal hypermutation and as sources of pro-inflammatory DNA in humans. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 786, p. 108342, 2020.

FENECH, Michael. The in vitro micronucleus technique. **Mutation research**, [S. l.], v. 455, n. 1–2, p. 81–95, 2000. DOI: 10.1016/S0027-5107(00)00065-8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113469/. Acesso em: 5 jan. 2023.

FENECH, Michael; BONASSI, Stefano. The effect of age, gender, diet and lifestyle on DNA damage measured using micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes. **Mutagenesis**, v. 26, n. 1, p. 43-49, 2011.

FERRAZ, Gregory Alves *et al*. Efeitos da idade sobre as frequências de micronúcleos e alterações nucleares degenerativas. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, p. 627-634, 2016.

FLEURY-TEIXEIRA, P. Uma introdução conceitual à determinação social da saúde. **Saúde em debate**, v. 33, n. 83, p. 380-389, 2009.

FLOCH, Pauline *et al*. Characterisation of inflammatory processes in Helicobacter pylori-induced gastric lymphomagenesis in a mouse model. **Oncotarget**, v. 6, n. 33, p. 34525, 2015.

FOLSTEIN, Marshal F.; FOLSTEIN, Susan E.; MCHUGH, Paul R. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.

FONSECA, Ana Rosa Ribeiro *et al*. Impacto socioeconômico do Acidente Vascular Cerebral no estado de Roraima: um estudo de coorte de base hospitalar. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 22, n. 2, 2018.

FU, Pan *et al*. CSF TNF-α Levels Were Associated with Longitudinal Change in Brain Glucose Metabolism Among Non-Demented Older People. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, p. 1659-1666, 2021.

FU, Wenyu *et al*. TNFR2/14-3-3ε signaling complex instructs macrophage plasticity in inflammation and autoimmunity. **The Journal of clinical investigation**, v. 131, n. 16, 2021.

FUCHS, F., & WHELTON, P. High blood pressure and cardiovascular disease. **Hypertension**, v. 75, n. 2, p. 285-292, 2020.

FUNAKOSHI, Shunsuke *et al*. Blood Pressure Lowering for the Secondary Prevention of Stroke. **Cardiology Discovery**, v. 2, n. 1, p. 51-57, 2022.

GAGLIARDI, R. J. Acidente vascular cerebral ou acidente vascular encefálico? Qual a melhor nomenclatura? **Revista Neurociências**, v. 18, n. 2, p. 131-132, 2010.

GANDOLFI, Marialuisa *et al*. Health-related quality of life and psychological features in post-stroke patients with chronic pain: a cross-sectional study in the neuro-rehabilitation context of care. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 6, p. 3089, 2021.

GEORGE, F. **Sobre determinantes da saúde**. set 2011. Disponível em: https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/publicacoes-de-francisco-george-sobre-determinantes-da-saude-pdf.aspx. Acesso em: 21 dez. 2022.

GERASYMCHUK, M. Genomic instability and aging: Causes and consequences. In: **Genome Stability**. Academic Press, 2021. p. 533-553.

GHORBANINEZHAD, Farid *et al*. Tumor necrosis factor-α in systemic lupus erythematosus: Structure, function and therapeutic implications. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 49, n. 4, p. 1-13, 2022.

GILMORE, John H. *et al*. Prenatal infection and risk for schizophrenia: IL-1β, IL-6, and TNFα inhibit cortical neuron dendrite development. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 7, p. 1221-1229, 2004.

GLIWIŃSKA, Aleksandra *et al*. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and Alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: a narrative review. **Brain Sciences**, v. 13, n. 2, p. 163, 2023.

GONZALEZ CALDITO, Natalia. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: A focus on autoimmune disorders. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1213448, 2023.

GONZÁLEZ-SANTOS, Josefa *et al*. A cross-sectional study: Determining factors of functional independence and quality of life of patients one month after having suffered a stroke. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 2, p. 995, 2023.

GORELICK, Philip B.; QURESHI, Shakaib; FAROOQ, Muhammad U. Management of blood pressure in stroke. **International Journal of Cardiology Hypertension**, v. 3, p. 100021, 2019.

GRINDEL, Annemarie *et al*. Association of genomic instability with HbA1c levels and medication in diabetic patients. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 41985, 2017.

GUARANY, Fabio Coelho *et al*. A double-blind, randomised, crossover trial of two botulinum toxin type a in patients with spasticity. **PloS one**, v. 8, n. 2, p. e56479, 2013.

GUELLI, Mariana; LOYOLA CORREA, Tulio. HOSPITAL ADMISSIONS FOR STROKE IN THE BRAZILIAN NATIONAL HEALTH SYSTEM: EPIDEMIOLOGICAL FINDINGS FROM 2019-2020. **ScienceOpen Posters**, 2021.

HAN, Zhenxiang *et al*. BDNF m*et al*lele is associated with lower cognitive function in poststroke rehabilitation. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 34, n. 3, p. 247-259, 2020.

HAN, Zhenxiang *et al*. Differential association of serum BDNF with poststroke depression and poststroke anxiety. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 101, n. 8, p. 1355-1366, 2020.

HASLAM, Brendon S. *et al*. Somatosensory impairment and chronic pain following stroke: an observational study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 2, p. 906, 2023.

HEINZE, Marlene *et al*. Higher comorbidity burden is associated with lower self-reported quality of life after stroke. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 1023271, 2022.

HENG, Eric *et al*. ER stress and micronuclei cluster: stress response contributes to genome chaos in cancer. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 673188, 2021.

HERNÁNDEZ-VARA, J. *et al*. BDNF levels and nigrostriatal degeneration in “drug naïve” Parkinson's disease patients. An “in vivo” study using I-123-FP-CIT SPECT. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 78, p. 31-35, 2020.

HERSH, Eliza H. *et al*. Minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 18, p. 1-7, 2018.

HONG, Chien-Tai *et al*. Poststroke cognitive impairment: a longitudinal follow-up and pre/poststroke mini-mental state examination comparison. **Current Alzheimer Research**, v. 19, n. 10, p. 716-723, 2022.

HORN, Jens W. *et al*. Body mass index measured repeatedly over 42 years as a risk factor for ischemic stroke: the HUNT study. **Nutrients**, v. 15, n. 5, p. 1232, 2023.

HOWARD, Virginia J. *et al*. Sex and race differences in the association of incident ischemic stroke with risk factors. **JAMA neurology**, v. 76, n. 2, p. 179-186, 2019.

HUANG, Chun-Che *et al*. The association between bodily pain and cognitive impairment in community-dwelling older adults. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 3, p. 350, 2022.

HUNTER, Elizabeth; KELLEHER, John D. Determining the proportionality of ischemic stroke risk factors to age. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 10, n. 2, p. 42, 2023.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatistica. **Censo 2022.** População. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/ 2024. Acesso em: mar. 2024.

IBRAHIM, Abdallah Mohammad *et al*. Brain-derived neurotropic factor in neurodegenerative disorders. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, p. 1143, 2022.

IOSA, Marco *et al*. Principal component analysis of oxford cognitive screen in patients with stroke. **Frontiers in neurology**, v. 13, p. 779679, 2022.

JABERI, Sama; FAHNESTOCK, Margaret. Mechanisms of the beneficial effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor expression in Alzheimer's disease. **Biomolecules**, v. 13, n. 11, p. 1577, 2023.

JANG, Dan-in *et al*. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in autoimmune disease and current TNF-α inhibitors in therapeutics. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 5, p. 2719, 2021.

JANG, Miae *et al*. Oligodendrocytes regulate presynaptic properties and neurotransmission through BDNF signaling in the mouse brainstem. **Elife**, v. 8, p. e42156, 2019.

JEE, Yongho *et al*. Mediators of the Effect of Obesity on Stroke and Heart Disease Risk: Decomposing Direct and Indirect Effects. **Journal of Epidemiology**, v. 33, n. 10, p. 514-520, 2023.

JEMNI, Monèm *et al*. Exercise improves depression through positive modulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). A review based on 100 manuscripts over 20 years. **Frontiers in Physiology**, v. 14, p. 1102526, 2023.

JIN, Tian *et al*. Curcumin can improve Parkinson's disease via activating BDNF/PI3k/Akt signaling pathways. **Food and Chemical Toxicology**, v. 164, p. 113091, 2022.

JOOSTEN, Alexandre; RINEHART, Joseph; CANNESSON, Maxime. Blood pressure monitoring in obese patients: what is the size of the problem? **Anesthesia & Analgesia**, v. 128, n. 3, p. 391-392, 2019.

JOUNDI, Raed A. *et al*. Vascular risk factors and stroke risk across the life span: A population-representative study of half a million people. **International Journal of Stroke**, v. 17, n. 9, p. 1021-1029, 2022.

KAKALETSIS, Nikolaos *et al*. Time of blood pressure in target range in acute ischemic stroke. **Journal of Hypertension**, v. 41, n. 2, p. 303-309, 2023.

KAMDEE, Kornyok *et al*. Promoter polymorphism of TNF-α (rs1800629) is associated with ischemic stroke susceptibility in a southern Thai population. **Biomedical Reports**, v. 15, n. 3, p. 1-12, 2021.

KARANTALI, Eleni *et al*. Serum BDNF levels in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. **Medicina**, v. 57, n. 3, p. 297, 2021.

KARLSSON, Ida K. *et al*. Adiposity and the risk of dementia: mediating effects from inflammation and lipid levels. **European Journal of Epidemiology**, v. 37, n. 12, p. 1261-1271, 2022.

KATURI, Ravi Babu *et al*. Association of circulating brain-derived neurotrophic factor with cognition among adult obese population. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, v. 30, n. 2, p. 163, 2021.

KAYA, Taciser *et al*. Inter-rater reliability of the Modified Ashworth Scale and modified Modified Ashworth Scale in assessing poststroke elbow flexor spasticity. **International Journal of Rehabilitation Research**, v. 34, n. 1, p. 59-64, 2011.

KIM, Dae-Hee *et al*. Elevated on-treatment diastolic blood pressure and cardiovascular outcomes in the presence of achieved systolic blood pressure targets. **Korean Circulation Journal**, v. 52, n. 6, p. 460-474, 2022.

KIRZINGER, Bernadette *et al*. Elevated serum inflammatory markers in subacute stroke are associated with clinical outcome but not modified by aerobic fitness training: results of the randomized controlled PHYS-STROKE trial. **Frontiers in neurology**, v. 12, p. 713018, 2021.

KITAGAWA, Kazuo *et al*. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke: a randomized clinical trial and meta-analysis. **JAMA neurology**, v. 76, n. 11, p. 1309-1318, 2019.

KOBAYASHI, Takuro *et al*. Genetic association of mosaic loss of chromosome Y with prostate cancer in men of European and East Asian ancestries: a Mendelian randomization study. **Frontiers in Aging**, v. 4, p. 1176451, 2023.

KOTKOWSKA, Zofia; STRZELECKI, Dominik. Depression and autoimmune hypothyroidism—their relationship and the effects of treating psychiatric and thyroid disorders on changes in clinical and biochemical parameters including bdnf and other cytokines—a systematic review. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 4, p. 391, 2022.

KOTON, Silvia *et al*. Association of ischemic stroke incidence, severity, and recurrence with dementia in the atherosclerosis risk in communities cohort study. **JAMA neurology**, v. 79, n. 3, p. 271-280, 2022.

KRICK, Katelynn E. *et al*. TNFα-mediated inflammation in mouse models of VCID. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, p. e080310, 2023.

KRUPINA, Ksenia; GOGINASHVILI, Alexander; CLEVELAND, Don W. Causes and consequences of micronuclei. **Current opinion in cell biology**, v. 70, p. 91-99, 2021.

KÜLTZ, D. Molecular and evolutionary basis of the cellular stress response. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 67, p. 225-257, 2005.

KUZE, Luana Soares *et al*. Genotoxicity in the oral cells of older people from a Brazilian rural area: a population-based study. **Brazilian Oral Research**, v. 37, p. e067, 2023.

LADWIG, Simon *et al*. Predictors of post-stroke depression: Validation of established risk factors and introduction of a dynamic perspective in two longitudinal studies. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, p. 1093918, 2023.

LAFFON, Blanca *et al*. Genomic instability as a main driving factor of unsuccessful ageing: potential for translating the use of micronuclei into clinical practice. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 787, p. 108359, 2021.

LALO, Ulyana *et al*. Astroglia-derived BDNF and MSK-1 mediate experience-and diet-dependent synaptic plasticity. **Brain sciences**, v. 10, n. 7, p. 462, 2020.

LAZALDE-RAMOS, Blanca Patricia *et al*. Micronuclei and nuclear anomalies in Mexico's indigenous population. **Salud pública de méxico**, v. 59, p. 532-539, 2017.

LE, Nhu Ngoc *et al*. Unravelling the distinct effects of systolic and diastolic blood pressure using Mendelian randomisation. **Genes**, v. 13, n. 7, p. 1226, 2022.

LEE, Sau Lai *et al*. Chromosomal DNA damage measured using the cytokinesis-block micronucleus cytome assay is significantly associated with cognitive impairment in South Australians. **Environmental and molecular mutagenesis**, v. 56, n. 1, p. 32-40, 2015.

LEKOUBOU, Alain *et al*. Poststroke seizures and the risk of dementia among young stroke survivors. **Neurology**, v. 99, n. 4, p. e385-e392, 2022.

LEMBO, Maria *et al*. Achieving a systolic blood pressure below 130 mmHg reduces the incidence of cardiovascular events in hypertensive patients with echocardiographic left ventricular hypertrophy. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 390, n. 1, p. 4-10, 2024.

LEONE, Gian Marco *et al*. Past, present and (foreseeable) future of biological anti-TNF alpha therapy. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 4, p. 1630, 2023.

LI, Cheng *et al*. The increased risk of hypertension caused by irrational dietary pattern may be associated with Th17 cell in the middle-aged and elderly rural residents of Beijing city, northern China: a 1: 1 matched case-control study. **Nutrients**, v. 15, n. 2, p. 290, 2023.

LI, Eliza *et al*. Effects of perinatal stroke on executive functioning and mathematics performance in children. **Journal of Child Neurology**, v. 37, n. 2, p. 133-140, 2022.

LI, Yiyi *et al*. The role of brain derived neurotrophic factor in central nervous system. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 986443, 2022.

LI, Zhuo-Ran *et al*. Gender difference in the association between stroke knowledge and health behavior before the onset of stroke among Chinese hypertensive patients. **Journal of Neuroscience Nursing**, v. 53, n. 4, p. 160-165, 2021.

LIGUORI, Ilaria *et al*. Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical interventions in aging**, p. 757-772, 2018.

LIMA, Mayara Santa Rosa *et al*. Mechanisms of action of anti-inflammatory proteins and peptides with anti-TNF-alpha activity and their effects on the intestinal barrier: A systematic review. **PloS one**, v. 17, n. 8, p. e0270749, 2022.

LIN, Shih-Yi *et al*. TNF-α receptor inhibitor alleviates metabolic and inflammatory changes in a rat model of ischemic stroke. **Antioxidants**, v. 10, n. 6, p. 851, 2021.

LIU, Qi *et al*. The Obesity Paradox: Effect of Body Mass Index and Waist Circumference on Post-Stroke Cognitive Impairment. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, p. 2457-2467, 2023.

LOPES, Cristianne Confessor Castilho *et al*. Risk Factors and Sociodemographic Characteristics of Ischemic Stroke in Brazil–A Systematic Review. **International Journal of Advanced Engineering Research and Science**, v. 7, n. 12, p. 369-81, 2020.

LÓPEZ-GIL, Lucía; PASCUAL-AHUIR, Amparo; PROFT, Markus. Genomic instability and epigenetic changes during aging. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 18, p. 14279, 2023.

LOUSA, Irina *et al*. The signaling pathway of TNF receptors: Linking animal models of renal disease to human CKD. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3284, 2022.

LUCAS, Rudolf *et al*. Dichotomous role of tumor necrosis factor in pulmonary barrier function and alveolar fluid clearance. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 793251, 2022.

LUM, Matthew V. *et al*. A scoping review of polypharmacy interventions in patients with stroke, heart disease and diabetes. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 42, p. 378-392, 2020.

LUO, Qin *et al*. Non-dipping blood pressure pattern is associated with higher risk of new-onset diabetes in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: UROSAH data. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1083179, 2023.

LYU, Junxuan *et al*. Microglial/Macrophage polarization and function in brain injury and repair after stroke. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 27, n. 5, p. 515-527, 2021.

MACDONALD, Kate M. *et al*. The proteomic landscape of genotoxic stress-induced micronuclei. **Molecular Cell**, v. 84, n. 7, p. 1377-1391. e6, 2024.

MACH, John *et al*. Chronic polypharmacy with increasing drug burden index exacerbates frailty and impairs physical function, with effects attenuated by deprescribing, in aged mice. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 76, n. 6, p. 1010-1018, 2021.

MACHLINE CARRION, Julia *et al*. Abstract TP80: Innovative Use Of A Large Real-world Database For Identifying Stroke Survivors And Access To Rehabilitation In Primary Care In Brazil. **Stroke**, v. 53, n. Suppl_1, p. ATP80-ATP80, 2022.

MADSEN, Tracy E. *et al*. Sex differences in hypertension and stroke risk in the REGARDS study: a longitudinal cohort study. **Hypertension**, v. 74, n. 4, p. 749-755, 2019.

MALACHIAS, Marcus Vinícius Bolívar *et al*. 7ª diretriz brasileira de hipertensão arterial: Capítulo 1-Conceituação, epidemiologia e prevenção primária. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107(3Supl.3):1-83 Impresso). 2016.

MALTA, Deborah Carvalho *et al*. Hipertensão arterial autorreferida, uso de serviços de saúde e orientações para o cuidado na população brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde, 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, p. e2021369, 2022.

MANSUR, Antonio de Padua *et al*. Sex differences in cardiovascular disease mortality in Brazil between 1996 and 2019. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 19, p. 12827, 2022.

MANTHARI, R. K.; KOYYA, P.; PANDRANGI, S. L. Brain-Derived Neurotrophic Factor-The Protective Agent Against Neurological Disorders. **CNS & Neurological Disorders Drug Targets**, 2023.

MARCASSOLI, Alessia *et al*. Psychosocial factors as main predictors of quality of life 5 years after stroke: a cross-sectional study from a third-level Italian center. **International Journal of Rehabilitation Research**, v. 46, n. 2, p. 151-156, 2023.

MARKUS, Hugh S.; BRAININ, Michael. COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. **International journal of stroke**, v. 15, n. 4, p. 361-364, 2020.

MARQUES, Aline Pinto *et al*. Prevalence of arterial hypertension in Brazilian adults and its associated factors and activity limitations: a cross-sectional study. **Sao Paulo medical journal**, v. 137, n. 4, p. 312-321, 2019.

MARTINS, Cristina. Instituto Cristina Martins – Educação em Saúde. **Antropometria**. 2009. Curitiba - Paraná. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2191654/mod_resource/content/1/Modulo_2-_antropometria.pdf. Acesso em ago. 2023.

MARTINS, Sheila Cristina Ouriques *et al*. Avaliação da terapia de contensão induzida comparada a um programa de fisioterapia convencional e a relação da IGF-1 e BDNF sobre o desempenho motor e cognitivo em pacientes pós acidente vascular cerebral agudo: projeto piloto de um ensaio clínico randomizado. **Clinical and biomedical research. Porto Alegre**, 2014.

MATSUMOTO, Ayaka *et al*. Polypharmacy and its association with dysphagia and malnutrition among stroke patients with sarcopenia. **Nutrients**, v. 14, n. 20, p. 4251, 2022.

MATSUMOTO, Ayaka *et al*. Polypharmacy and potentially inappropriate medications in stroke rehabilitation: prevalence and association with outcomes. **International journal of clinical pharmacy**, v. 44, n. 3, p. 749-761, 2022.

MEHENDIRATTA, Monica *et al*. Nuclear Degeneration as a By-Product of aging and environment. **International journal of scientific research**, v.10, n. 02. 2021.

MIGLIORE, Lucia *et al*. Association of micronucleus frequency with neurodegenerative diseases. **Mutagenesis**, v. 26, n. 1, p. 85-92, 2011.

MIN, L. L. *et al*. **Neurociências e Acidente vascular cerebral.** São Paulo. Editora Pleiade, 2009, p.35-42.

MIRANDA, Magdalena *et al*. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 13, p. 472800, 2019.

MISHRIKI, Y. Y. Resistant hypertension: A stepwise approach. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 90, n. 5, p. 273-274, 2023.

MIZOGUCHI, Yoshito *et al*. Lower brain-derived neurotrophic factor levels are associated with age-related memory impairment in community-dwelling older adults: the Sefuri study. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

MOOSAIE, Fatemeh *et al*. Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 18, n. 2, p. e0268816, 2023.

MOREIRA, Thais *et al*. Polypharmacy among adult and older adult users of primary care services delivered through the Unified Health System in Minas Gerais, Brazil. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 13, n. 12, p. 1401-1409, 2020.

MORRISON, Helena W. *et al*. Examining the associations between post-stroke cognitive function and common comorbid conditions among stroke survivors. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 20, p. 13445, 2022.

MOSIOŁEK, Anna *et al*. Effects of antidepressant treatment on neurotrophic factors (BDNF and IGF-1) in patients with major depressive disorder (MDD). **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 15, p. 3377, 2021.

NAIR, Shivankar *et al*. Higher BMI confers a long-term functional status advantage in elderly New Zealand European Stroke Patients. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 30, n. 5, p. 105711, 2021.

NAKHLA, Marina Z. *et al*. Greater subjective cognitive decline severity is associated with worse memory performance and lower entorhinal cerebral blood flow in healthy older adults. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 30, n. 1, p. 1-10, 2024.

NAZARYAN-PETERSEN, Lusine *et al*. Chromothripsis and DNA repair disorders. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 3, p. 613, 2020.

NGUYEN, Ryan T. *et al*. Association of income status with stroke in non-elderly adults in the United States, 2012-2018. **Current Problems in Cardiology**, v. 48, n. 8, p. 101235, 2023.

NORMAN, Kristina; ERIKSSON, Marie; VON EULER, Mia. Sex Differences in Ischemic Stroke Within the Younger Age Group: A Register-Based Study. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 793181, 2022.

NOVGORODOVA, I. Possibilities of using micronucleus analysis to detect gene mutations in animals. **Agrarian science**. v. 2, p.23-29. 2023.

OKEKUNLE, Akinkunmi Paul *et al*. Stroke in Africa: A systematic review and meta-analysis of the incidence and case-fatality rates. **International Journal of Stroke**, v. 18, n. 6, p. 634-644, 2023.

OKSANEN, J. *et al*. **vegan: Community Ecology Package**. R package version 2.6-4. 2022. 2023. Disponível em: https://github.com/vegandevs/vegan, https://vegandevs.github.io/vegan/. Acesso em: dez. de 2023.

OLIVEIRA, Cássio Gonçales Siqueira *et al*. Arguição do perfil epidemiológico da Hipertensão Arterial Primária no Brasil de 2018 a 2022. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 10, n. 1, p. 71-76, 2023.

OLIVEIRA, Patrícia Carvalho de *et al*. Prevalence and factors associated with polypharmacy among the elderly treated in primary healthcare in Belo Horizonte, state of Minas Gerais, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 1553-1564, 2021.

OSAMA, Ahmed *et al*. Central post-stroke pain. predictors and relationship with magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potentials. **The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**, v. 54, n. 1, p. 1-7, 2018.

PAPAZIAN, Irini *et al*. Fundamentally different roles of neuronal TNF receptors in CNS pathology: TNFR1 and IKKβ promote microglial responses and tissue injury in demyelination while TNFR2 protects against excitotoxicity in mice. **Journal of neuroinflammation**, v. 18, p. 1-21, 2021.

PARAHYBA, Maria Isabel; VERAS, Renato. Diferenciais sociodemográficos no declínio funcional em mobilidade física entre os idosos no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 1257-1264, 2008.

PARK, Jung Geun *et al*. Alteration of white matter in patients with central post-stroke pain. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 5, p. 417, 2021.

PETERS, Sanne AE *et al*. Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study. **Neurology**, v. 95, n. 20, p. e2715-e2726, 2020.

PETROZZI, L. *et al*. Cytogenetic alterations in lymphocytes of Alzheimer's disease and Parkinson's disease patients. **Neurological Sciences**, v. 23, p. s97-s98, 2002.

PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos; TEIXEIRA, Manoel Jacobsen. Questionário de dor McGill. Proposta de adaptação para a língua portuguesa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 30, n. 3, p. 473- 483, 1996.

PINTER, Daniela *et al*. Relevance of cognition and emotion for patient-reported quality of life after stroke in working age: An observational cohort study. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 869550, 2022.

PIQUERAS, Paola *et al*. Anthropometric indicators as a tool for diagnosis of obesity and other health risk factors: a literature review. **Frontiers in psychology**, v. 12, p. 631179, 2021.

PIRANI, Narges; KHIAVI, Farzad Faraji. Population attributable fraction for cardiovascular diseases risk factors in selected countries. a comparative study. **Materia socio-medica**, v. 29, n. 1, p. 35, 2017.

PLOUGHMAN, Michelle *et al*. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats. **Stroke**, v. 40, n. 4, p. 1490-1495, 2009.

POKHAREL, Swechha M. *et al*. Tumor Necrosis Factor-alpha utilizes MAPK/NFκB pathways to induce cholesterol-25 hydroxylase for amplifying pro-inflammatory response via 25-hydroxycholesterol-integrin-FAK pathway. **PLoS One**, v. 16, n. 9, p. e0257576, 2021.

PRUUNSILD, Priit *et al*. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. **Genomics**, v. 90, n. 3, p. 397-406, 2007.

PURVES, Dale. **Brains as engines of association: an operating principle for nervous systems**. Oxford University Press, 2019.

QIAN, Fuqiang *et al*. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor with Alzheimer's disease and its influencing factors in Chinese elderly population. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 14, p. 987244, 2022.

RABACOW, Fabiana M.; AZEREDO, Catarina M.; REZENDE, Leandro FM. Peer Reviewed: Deaths Attributable to High Body Mass in Brazil. **Preventing Chronic Disease**, v. 16, 2019.

REZENDE, Gustavo Rodrigues de *et al*. Prevalência e fatores associados à polifarmácia em idosos residentes em Rio Branco, Acre, Brasil: estudo transversal de base populacional, 2014. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2020386, 2021.

RIBEIRO, A. L. P. *et al*. P1947 Trends in prevalence, mortality and morbidity associated with high systolic blood pressure in Brazil from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease 2017 study. **European Heart Journal**, v. 40, n. Supplement_1, p. ehz748. 0694, 2019.

RIBEIRO, Antonio Luiz P. *et al*. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 422-433, 2016.

RISSARDO, Jamir Pitton; CAPRARA, Ana Letícia Fornari; PRADO, Ana Lucia Cervi. Stroke literacy in a South Brazilian city. a community-based survey. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 27, n. 9, p. 2513-2518, 2018.

RODRIGUES, Matthew A. *et al*. The in vitro micronucleus assay using imaging flow cytometry and deep learning. **npj Systems Biology and Applications**, v. 7, n. 1, p. 20, 2021.

RODRÍGUEZ-YAÑEZ, M. *et al*. Prevención de ictus en pacientes con hipertensión arterial: Recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. **Neurología**, v. 36, n. 6, p. 462-471, 2021.

ROST, Natalia S. *et al*. Post-stroke cognitive impairment and dementia. **Circulation research**, v. 130, n. 8, p. 1252-1271, 2022.

ROST, Natalia S. *et al*. Post-stroke cognitive impairment and dementia. **Circulation research**, v. 130, n. 8, p. 1252-1271, 2022.

ROZEN, Guy *et al*. The obesity paradox in real-world nation-wide cohort of patients admitted for a stroke in the US. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 6, p. 1678, 2022.

RYU, Wi-Sun *et al*. Biological mechanism of sex difference in stroke manifestation and outcomes. **Neurology**, v. 100, n. 24, p. e2490-e2503, 2023.

SACCHELLI, Tatiana *et al*. Fisioterapia aquática. 1ª. Ed. **São Paulo**; Manole, p. 350, 2007.

SACCO, Ralph L. *et al*. An updated definition of stroke for the 21st century. a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.**Stroke**, v. 44, n. 7, p. 2064-2089, 2013.

SAHAY, Akriti; KALE, Anvita; JOSHI, Sadhana. Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development. **Neuropeptides**, v. 83, p. 102075, 2020.

SANTOS, Emily dos *et al*. Incidence, lethality, and post-stroke functional status in different Brazilian macro-regions: The SAMBA study (analysis of stroke in multiple Brazilian areas). **Frontiers in neurology**, v. 13, p. 966785, 2022.

SANTOS, Júlio Martinez *et al*. Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction: Trends in in-Hospital Mortality in Brazil from 1998 to 2018. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 36, p. e20220217, 2023.

SANTOS, N. C. **Avaliação da genotoxicidade e da citotoxicidade de produtos utilizados na terapia pulpar de dentes decíduos com o uso do teste de micronúcleo em medula óssea de camundongos e do ensaio cometa em linfócitos humanos**. 2015. 94 f. Tese de Doutorado em Biotecnologia. Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2015.

SANTOVITO, Alfredo; GENDUSA, Claudio. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes of healthy subjects living in turin (North-Italy): contribution of body mass index, age and sex. **Annals of Human Biology**, v. 47, n. 1, p. 48-54, 2020.

SANTOVITO, Alfredo *et al*. Regular Sport Activity Is Able to Reduce the Level of Genomic Damage. **Biology**, v. 12, n. 8, p. 1110, 2023.

SCHARF, Anne-Carina *et al*. Evolution of neuropsychological deficits in first-ever isolated ischemic thalamic stroke and their association with stroke topography: a case-control study. **Stroke**, v. 53, n. 6, p. 1904-1914, 2022.

SCHROETER, Andrea C. *et al*. Preferred self-administered questionnaires to assess resilience, optimism, pain acceptance, and social support in people with pain: A modified delphi study. **Pain Medicine**, v. 23, n. 11, p. 1891-1901, 2022.

SCLIAR, Moacyr. História do conceito de saúde. **Physis. Revista de saúde coletiva**, v. 17, n. 1, p. 29-41, 2007.

SEDKY, Amina Ahmed; MAGDY, Yosra. Reduction in TNF alpha and oxidative stress by liraglutide: Impact on ketamine-induced cognitive dysfunction and hyperlocomotion in rats. **Life Sciences**, v. 278, p. 119523, 2021.

SEIXAS, Brayan V.; FREITAS, Gabriel R. Polypharmacy among older Brazilians: prevalence, factors associated, and sociodemographic disparities (ELSI-Brazil). **Pharmacy Practice (Granada)**, v. 19, n. 1, 2021.

SEONG, Yong Won *et al*. Early clinical outcomes of robot-assisted surgery for anterior mediastinal mass: its superiority over a conventional sternotomy approach evaluated by propensity score matching. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 45, n. 3, p. e68-e73, 2014.

SERRANO, Simão *et al*. Espasticidade do Membro Superior. Avaliação da Eficácia e Segurança da Toxina Botulínica e Utilidade da Escala GAS-Estudo Retrospectivo.**Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação**, v. 25, n. 1, 2014.

SETYOPRANOTO, Ismail *et al*. Lower serum BDNF as a predictor of post-stroke cognitive impairment in acute ischemic stroke patients. **F1000Research**, v. 11, p. 749, 2024.

SHEN, Jing *et al*. Anti-cancer therapy with TNF α and IFN γ: A comprehensive review. **Cell proliferation**, v. 51, n. 4, p. e12441, 2018.

SIDENKOVA, A. BDNF and cognitive function in Alzheimer's disease. **International Psychogeriatrics**, v. 33, n. S1, p. 89-89, 2021

SIDOLI, S. Chromatin State and Modifications in Aging. **Innovation in Aging**, v. 6, n. Suppl 1, p. 28, 2022.

SILVA, Alexandre Moreira de Melo *et al*. Fragilidade entre idosos e percepção de problemas em indicadores de atributos da atenção primária à saúde: resultados do ELSI-Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 9, p. e00255420, 2021.

SILVEIRA, Viviane Félix *et al*. Drug interactions in the elderly of the Unified Health System (SUS) in Brazil. **European Journal of Public Health**, v. 30, n. Supplement_5, p. ckaa166. 562, 2020.

SIMÕES, P., SANTIAGO, L., & SIMÕES, J. Prevalence of polypharmacy in the older adult population within primary care in Portugal: a nationwide cross-sectional study. **Archives of Medical Science**, v. 16, n. 1, 2020.

SO, Takanori; ISHII, Naoto. The TNF–TNFR family of co-signal molecules. **Co-signal Molecules in T Cell Activation: Immune Regulation in Health and Disease**, p. 53-84, 2019.

SOBIERAJ, P. *et al*. The relationship between achieved blood pressure values and cardiovascular risk in women and men during antihypertensive treatment. **European Heart Journal**, v. 43, n. Supplement_2, p. ehac544. 2188, 2022.

SOMMER, Sylwester; BURACZEWSKA, Iwona; KRUSZEWSKI, Marcin. Micronucleus assay: the state of art, and future directions. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 4, p. 1534, 2020.

SONG, Do Kyeong *et al*. Body mass index and stroke risk among patients with diabetes mellitus in Korea. **Plos one**, v. 17, n. 9, p. e0275393, 2022.

SOTO-PALMA, Carolina *et al*. Epigenetics, DNA damage, and aging. **The Journal of clinical investigation**, v. 132, n. 16, 2022.

SOUSA, Ana Luiza Lima *et al*. Hypertension prevalence, treatment and control in older adults in a Brazilian capital city. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 112, n. 3, p. 271-278, 2019.

SPADONE, Sara *et al*. Dynamic brain states in spatial neglect after stroke. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 17, p. 1163147, 2023.

STERGIOU, George S. *et al*. Improving the accuracy of blood pressure measurement: the influence of the European Society of Hypertension International Protocol (ESH-IP) for the validation of blood pressure measuring devices and future perspectives. **Journal of Hypertension**, v. 36, n. 3, p. 479-487, 2018a.

STERGIOU, George S. *et al*. Validation protocols for blood pressure measuring devices in the 21st century. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 20, n. 7, p. 1096-1099, 2018b.

STUCKEY, Shannon M. *et al*. Neuroinflammation as a key driver of secondary neurodegeneration following stroke? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 13101, 2021.

SUBRAMANIAN, Sandeep K.; FELDMAN, Anatol G.; LEVIN, Mindy F. Spasticity may obscure motor learning ability after stroke. **Journal of neurophysiology**, v. 119, n. 1, p. 5-20, 2018.

SYAFRITA, Yuliarni *et al*. Relationship of brain-derived neurotrophic factor, malondialdehyde, and 8-Hydroxy 2-Deoxyguanosine with post-ischemic stroke depression. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 14, p. 41-46, 2020.

TAYLOR-ROWAN, Martin *et al*. Comparative validity of informant tools for assessing pre-stroke cognitive impairment. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 37, n. 4, 2022.

TEREZA, Denise M. *et al*. Stroke epidemiology in southern Brazil: Investigating the relationship between stroke severity, hospitalization costs, and health-related quality of life. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 94, p. e20211492, 2022.

TIAN, Lulu *et al*. Drug-related problems among community-dwelling elderly with ischemic stroke in China. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 32, n. 4, p. 423-432, 2023.

TRAN, Van Thi Ai; LEE, Luke P.; CHO, Hansang. Neuroinflamação na neurodegeneração por meio de infecções microbianas. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 907804, 2022.

TSAI, Chung-Fen *et al*. Incidence, subtypes, sex differences and trends of stroke in Taiwan. **PLoS One**, v. 17, n. 11, p. e0277296, 2022.

TSENG, Wen-Yi *et al*. TNFR signalling and its clinical implications. **Cytokine**, v. 101, p. 19-25, 2018.

VAN DEN BOSCH, Karlijn A. *et al*. BDNF-Met polymorphism and amyloid-beta in relation to cognitive decline in cognitively normal elderly: The SCIENCe project. **Neurobiology of aging**, v. 108, p. 146-154, 2021.

VAN MEIJEREN-PONT, Winke *et al*. The trajectory of pain and pain intensity in the upper extremity after stroke over time: a prospective study in a rehabilitation population. **Disability and Rehabilitation**, v. 46, n. 3, p. 503-508, 2024.

VANAMEE, Éva S.; FAUSTMAN, Denise L. Structural principles of tumor necrosis factor superfamily signaling. **Science signaling**, v. 11, n. 511, p. eaao4910, 2018.

VARFOLOMEEV, Eugene; VUCIC, Domagoj. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. **Cytokine**, v. 101, p. 26-32, 2018.

VIDAL-ITRIAGO, Andrés *et al*. Microglia morphophysiological diversity and its implications for the CNS. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 997786, 2022.

VITALE, Rodrigo Faller; RIBEIRO, Fernando de Andrade Quintanilha. O papel do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-alfa) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 73, p. 123-127, 2007.

WAGNER, Karl-Heinz *et al*. Impact of dietary and lifestyle interventions in elderly or people diagnosed with diabetes, metabolic disorders, cardiovascular disease, cancer and micronutrient deficiency on micronuclei frequency–a systematic review and meta-analysis. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 787, p. 108367, 2021.

WANG, Dan *et al*. The role of cumulative mean arterial pressure levels in first stroke events among adults with hypertension: a 10-year prospective cohort study. **Clinical Epidemiology**, p. 665-676, 2022.

WANG, Xia *et al*. Blood pressure and stroke: a review of sex-and ethnic/racial-specific attributes to the epidemiology, pathophysiology, and management of raised blood pressure. **Stroke**, v. 53, n. 4, p. 1114-1133, 2022.

WANG, Yali *et al*. Sex difference in the incidence of stroke and its corresponding influence factors: results from a follow-up 8.4 years of rural China hypertensive prospective cohort study. **Lipids in health and disease**, v. 18, p. 1-10, 2019.

WANG, Yuan; LEAK, Rehana K.; CAO, Guodong. Microglia-mediated neuroinflammation and neuroplasticity after stroke. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 16, p. 980722, 2022.

WATANABE, Kazuhisa *et al*. Associations between polypharmacy and gait speed according to cognitive impairment status: cross-sectional study in a Japanese memory clinic. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 82, n. 3, p. 1115-1122, 2021.

WAZIRY, Reem; CLAUS, Jacqueline J.; HOFMAN, Albert. Dementia risk following ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of factors collected at time of stroke diagnosis. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 90, n. 4, p. 1535-1546, 2022.

WEAVER, Nick A. *et al*. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 6, p. 448-459, 2021.

WHO. **Obesity and overweight factsheet**. 2024. Disponível em: https://www.who.int/ news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Acesso em: 06 de mar. 2024.

WHO. World Health Organization.**Ten threats to global health in 2019 [Internet].** Disponível em: https.//www.who.int/ emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019. Acesso em 18 de jan. de 2024.

WHO. World Health.**Organization Noncommunicable diseases progress monitor 2020**. Geneva. 2020. Disponível em: https.//apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330805/9789240000490eng.pdf.Acesso em 21 fev. de 2024.

WILLIAMS, Julianne *et al*. A systematic review of associations between non-communicable diseases and socioeconomic status within low-and lower-middle-income countries. **Journal of global health**, v. 8, n. 2, 2018.

WINSTEIN, Carolee J. *et al*. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 47, n. 6, p. e98-e169, 2016.

WONGSA, Danil *et al*. Patterns of health-related quality of life among stroke survivors: a longitudinal study. **Western journal of nursing research**, v. 45, n. 6, p. 511-519, 2023.

WU, Harry *et al*. Comparing effects of polypharmacy on inflammatory profiles in older adults and mice: implications for translational aging research. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 77, n. 7, p. 1295-1303, 2022.

WU, Ya-di; ZHOU, B. P. TNF-α/NF-κB/Snail pathway in cancer cell migration and invasion. **British journal of cancer**, v. 102, n. 4, p. 639-644, 2010.

XUE, Yimeng *et al*. Tumor Necrosis Factor-α: The Next Marker of Stroke. **Disease markers**, v. 2022, n. 1, p. 2395269, 2022.

YAN, Shaoyi *et al*. Association between hypertension and stroke in US adults in the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2007 to 2018. **Postgraduate Medicine**, v. 135, n. 2, p. 187-194, 2023.

YANG, Sujuan *et al*. Role of TNF–TNF receptor 2 signal in regulatory T cells and its therapeutic implications. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 784, 2018.

YANG, Kailin *et al*. A systematic review of the research progress of non-coding RNA in neuroinflammation and immune regulation in cerebral infarction/ischemia-reperfusion injury. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 930171, 2022.

YANO, Sarasa *et al*. A MATLAB-based program for three-dimensional quantitative analysis of micronuclei reveals that neuroinflammation induces micronuclei formation in the brain. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 18360, 2021.

YANO, Sarasa *et al*. Propagation of neuronal micronuclei regulates microglial states. **bioRxiv**, p. 2023.07. 31.551211, 2023.

YOON, Susie; KIM, Hye Young; KIM, Sung Reul. A prediction model of health-related quality of life in young adult patients with stroke. **Journal of clinical nursing**, v. 30, n. 13-14, p. 2023-2035, 2021.

YOU, Kai *et al*. Tumor necrosis factor alpha signaling and organogenesis. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 727075, 2021.

YOUNG, Vanessa M. How effective and safe are non-drug treatments for spatial neglect following non-progressive brain injury? A Cochrane Review summary with commentary. **NeuroRehabilitation**, v. 51, n. 2, p. 347-350, 2022.

YUE, Jicheng; LÓPEZ, José M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 7, p. 2346, 2020.

ZAN, Yibing *et al*. Body mass index has a non-linear association with three-month outcomes in men with acute ischemic stroke: An analysis based on data from a prospective cohort study. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 1041379, 2022.

ZENG, Huangling *et al*. Prevalence and risk factors for spasticity after stroke: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in neurology**, v. 11, p. 616097, 2021.

ZHAI, Xiao-bo; GU, Zhi-chun; LIU, Xiao-yan. Effectiveness of the clinical pharmacist in reducing mortality in hospitalized cardiac patients: a propensity score-matched analysis. **Therapeutics and clinical risk management**, p. 241-250, 2016.

ZHAO, William Yang *et al*. The association between functional status and physical pain with depressive symptoms after a stroke event: A cross-sectional analysis of the China Health and Retirement Longitudinal Study 2018. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 927856, 2022.

ZHONG, Yuan *et al*. Brain-derived neurotrophic factor inhibits hyperglycemia-induced apoptosis and downregulation of synaptic plasticity-related proteins in hippocampal neurons via the PI3K/Akt pathway. **International journal of molecular medicine**, v. 43, n. 1, p. 294-304, 2019.

ZHOU, Aoshuang *et al*. Childhood adverse events and BDNF promoter methylation in later-life. **Frontiers in psychiatry**, v. 14, p. 1108485, 2023.

ZHU, Yuan *et al*. Daily blood pressure variability in relation to neurological functional outcomes after acute ischemic stroke. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 958166, 2023.

ZIA, Komal *et al*. Identification of potential TNF-α inhibitors: from in silico to in vitro studies. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 20974, 2020.

ZIQING, Zhang *et al*. Friends or foes: The mononuclear phagocyte system in ischemic stroke. **Brain Pathology**, v. 33, n. 2, p. e13151, 2023.

ZHANG, Xuexue *et al.* The global burden of type 2 diabetes attributable to high body mass index in 204 countries and territories, 1990–2019: an analysis of the Global Burden of Disease Study. **Frontiers in public health**, v. 10, p. 966093, 2022.

APÊNDICE A – TCLE

unioeste
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP

Aprovado na
CONEP em 04/08/2000

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Título do Projeto: Rebilitação Neurofuncional em pacientes portadores de sequela de Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi) e sua relação com a dor, danos genéticos e biomarcadores BDNF e TNF-α.

DADOS PARA CONTATO

Pesquisador Responsável: Rodrigo Juliano Grignet **Telefone:** (45) 99975-3205
Endereço: Rua: Lages, nº 219 – Jd. Lancaster I **E-mail:** rodrigo.grignet@unila.edu.br
CEP 85869-600 - Foz do Iguaçu, PR.

Pesquisadores Assistentes - contatos:
Jean Franciesco Vettorazzi: (45) 98415-3441
Maria Claudia Gross: (45) 99940-5901
Rose Meire Costa: (45) 98801-1414

Laboratório de Ciências Médicas - Unila
Telefone: (45) 3529-2764
Endereço: Av. Tarquínio Joslin dos Santos,1000 – Jardim Universitário. Foz do Iguaçu - PR.

Centro Especializado em Reabilitação – CER IV
Telefone: (45) 2105-9400
Endereço: Avenida Andradina 2900 - Jd Ipê. Foz do Iguaçu – PR.

Este projeto pretende investigar possíveis danos no DNA detectáveis no sangue em pacientes residentes em Foz do Iguaçu. Para tanto, será aplicado uma série de questionários para conhecermos suas características enquanto paciente, seu estado de saúde mental, sua percepção de dor, bem como algumas análises laboratoriais que visam compreender o papel dos biomarcadores relacionados ao estado de sua doença, o Acidente Vascular Cerebral – AVC (derrame).

Como o AVC (derrame) pode favorecer a alteração do material genético (DNA) e com isso promover surgimento de outras doenças, faremos a investigação através da coleta de sangue. O exame que será utilizado para entendermos se existe relação entre as suas características e possíveis danos no DNA são chamados de Teste de Micronúcleos e que pode ser considerado uma medida do estado da doença. Porém, isso não significa que se a pessoa tiver alguma alteração ela terá a piora do quadro, apenas pode indicar que será importante fazer algumas mudanças de conduta e manejo da doença.

Portanto, se concordar em participar dessa pesquisa, você irá responder aos questionários que iremos apresentar e para o exame precisaremos retirar 5ml de sangue de uma veia do seu braço. O local da punção pode apresentar leve dor ou inchaço que regride

espontaneamente. Para atenuar estes desconfortos, as coletas serão feitas em ambiente calmo e por um profissional experiente. O material coletado será utilizado para análises celulares e de DNA no Laboratório de Pesquisa em Ciências Médicas da Universidade Federal da Integração Latino Americana - Unila. O material ficará armazenado em freezer por tempo indeterminado e não será disponibilizado para outras pesquisas sem sua prévia autorização.

A sua identidade e as informações obtidas durante a pesquisa serão confidenciais e somente membros da equipe terão acesso durante o processo. Destaca-se que você não é obrigado a continuar participando do projeto e pode a qualquer momento pedir para que os seus dados não façam parte da pesquisa. Também poderá requisitar, particularmente, seus dados referentes aos seus resultados dos exames e orientação adicional, fornecidas pelo pesquisador, podendo entrar em contato por telefone (mencionados acima). Ademais, não haverá qualquer custo por você estar participando deste estudo e também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação, no entanto, ressaltamos que todos os atendimentos realizados pela equipe no CER IV permanecerão a sua disposição sempre que houver necessidade, de forma imediata, integral e gratuita.

Desse modo, se você̂ se sente devidamente esclarecido (a), e concorda em participar da pesquisa, peço que você̂ assine o presente documento elaborado em duas vias. Uma cópia ficará arquivada na sua pasta (prontuário clínico) e a outra cópia devidamente assinada por nós pesquisadores será entregue a você para que possa consultar caso precise.

Assim, declaro que fui esclarecido sobre:

- ✓ As características do AVCi;
- ✓ A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento sobre procedimentos, riscos, benefícios, limitações do teste genético, por profissional habilitado;
- ✓ A minha liberdade em retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo ao acompanhamento médico;
- ✓ O não recebimento de nenhum tipo de remuneração financeira;
- ✓ A segurança de que minha identidade será preservada, que todas as informações por mim fornecidas serão confidenciais e que o DNA do meu sangue armazenado no laboratório será utilizado apenas para este projeto.

OBTENDO INFORMAÇÕES ADICIONAIS SOBRE O ESTUDO

Caso você precise informar algum fato ou decorrente da sua participação na pesquisa e se sentir desconfortável em procurar o pesquisador, você poderá procurar pessoalmente o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIOESTE (CEP), de segunda a sexta-feira, no horário de 08h00 as 15h30min, na Reitoria da UNIOESTE, sala do Comitê de Ética, PRPPG, situado na rua Universitária, 1619 – Bairro Universitário, Cascavel – PR. Caso prefira, você pode entrar em contato via Internet pelo e-mail: cep.prppg@unioeste.br ou pelo telefone do CEP que é **(45) 3220- 3092**.

Além disso, os pesquisadores deste estudo estão disponíves 24h/dia e 7 dias da semana para responder e atender qualquer demanda ou dúvida do paciente ou seu responsável via telefone ou aplicativo de WhastApp. Todas as informações para contato constam na primeira página deste documento.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Declaro estar ciente e suficientemente esclarecido sobre os fatos informados neste documento e participarei ou autorizo _____a participar da pesquisa “Rebilitação Neurofuncional em pacientes portadores de sequela de Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi) e sua relação com a dor, danos genéticos e biomarcadores BDNF e TNF-α”. Recebi uma via assinada e datada deste termo de consentimento para guardar comigo.

DADOS DO PACIENTE

Nome Completo:_____

Local de Nascimento: _____ Data de nascimento: _____/_____/_____

Endereço:_____

Cidade:_____Estado:_____Telefone contato:_____

Assinatura do paciente ou responsável:_____

Pesquisador Responsável

Eu, **Rodrigo Juliano Grignet**, declaro que forneci todas as informações sobre este projeto de pesquisa ao participante (e/ou responsável).

Assinatura do pesquisador responsável: _____
Rodrigo Juliano Grignet

Assinatura dos Pesquisadores Colaboradores:

_____
Jean Franciesco Vettorazzi
Pesquisador Colaborador - Unila

_____
Rose Meire Costa
Pesquisadora Colaboradora - Unioeste

_____
Maria Claudia Gross
Pesquisadora Colaboradora - Unila

Foz do Iguaçu, 12 de maio de 2023.

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - UNIOESTE

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: REABILITAÇÃO NEUROFUNCIONAL EM PACIENTES PORTADORES DE SEQUELA DE AVCi E SUA RELAÇÃO COM DOR, DANOS GENÉTICOS E BIOMARCADORES BDNF E TNF-¿

Pesquisador: Rodrigo Juliano Grignet

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 68192523.8.0000.0107

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRACAO LATINO-AMERICANA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.160.894

Apresentação do Projeto:

O presente projeto de pesquisa intitulado "Rebilitação Neurofuncional em pacientes portadores de sequela de Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi) e sua relação com a dor, danos genéticos e biomarcadores BDNF e TNF-" é referente à uma tese de doutorado. Este estudo será um ensaio clínico aberto com amostragem por conveniência, realizado em pacientes adultos que sofreram um acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). A pesquisa será conduzida por pesquisadores do Laboratório de Pesquisa em Ciências Médicas (LCPM) da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (Unila), em colaboração com a Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste Cascavel) e o Centro Especializado em Reabilitação (CER IV) da rede municipal de saúde de Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil. A amostra será composta por um total de 60 indivíduos de ambos os sexos, divididos em três grupos: pacientes com tratamento fisioterapêutico (PCTF, n=20), pacientes sem tratamento fisioterapêutico (PSTF, n=20) e um grupo controle composto por indivíduos saudáveis (GC, n=20).Todos os participantes serão devidamente orientados para a coleta de material biológico (sangue) no primeiro dia (T0). Cabe ressaltar que os pacientes do grupo PSTF serão recrutados da fila de espera para o atendimento na rede SUS, e portanto, não serão impedidos a qualquer momento de iniciar seu atendimento fisioterapêutico, seja no serviço público ou privado.

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 1619
Bairro: UNIVERSITARIO **CEP:** 85.819-110
UF: PR **Município:** CASCAVEL
Telefone: (45)3220-3092 **E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

Objetivo da Pesquisa:

Investigar a relação entre a reabilitação neurofuncional e a instabilidade genômica em indivíduos com AVCi, além de avaliar possíveis correlações com biomarcadores e a dor.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Pesquisas que envolvem seres humanos incluem um risco específico caracterizado como "dano". "Esse dano poderá ser associado ou decorrente da pesquisa - agravo imediato ou posterior, direto ou indireto, ao indivíduo ou a coletividade, decorrente da pesquisa;" (Resolução Conep/MS nº.466/2012 – II – Termos e definições). Com o objetivo de minimizar possíveis constrangimentos, serão adotadas medidas para reduzir o desconforto

dos participantes durante as entrevistas. Essas medidas incluirão a realização das entrevistas em ambiente restrito e na presença de apenas um pesquisador responsável. Além disso, os participantes terão o direito de desistir da pesquisa em qualquer momento. É importante ressaltar que a coleta de sangue pode causar desconforto emocional e pequenos hematomas pós-coleta. Para minimizar esses problemas, a coleta será realizada por um profissional habilitado em um ambiente adequado e o paciente terá todo apoio da equipe. Vale lembrar que a análise dos dados coletados pode implicar na identificação dos indivíduos. Entretanto, para minimizar esse risco, cada coleta e entrevista será codificada alfanumericamente e anonimizada por um pesquisador que não tenha contato direto com o paciente durante a coleta de dados

Benefícios:

A pesquisa oferece uma oportunidade para o avanço do conhecimento científico na compreensão da interação complexa entre fatores biológicos, hábitos de vida, perfil clínico e danos genéticos no AVCi, permitindo uma análise mais precisa da eficácia das medidas terapêuticas adotadas. Os resultados obtidos poderão fornecer informações valiosas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais efetivas, aprimorando assim a

qualidade de vida dos pacientes e reduzindo as consequências devastadoras do AVCi. Além disso, a pesquisa pode contribuir para a identificação de novos biomarcadores que permitam o diagnóstico precoce do AVCi e a prevenção de suas complicações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Todos os itens indicativos de pendência do projeto foram devidamente alterados.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - UNIOESTE

Continuação do Parecer: 6.160.894

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos devidamente apresentados.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Apensar na Plataforma Brasil o relatório final do projeto até 30 dias após o término do mesmo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2107644.pdf	17/05/2023 21:57:33		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	V_TCLE.pdf	17/05/2023 21:55:09	Rodrigo Juliano Grignet	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	IV_PesquisaNaoIniciada.pdf	17/05/2023 21:54:56	Rodrigo Juliano Grignet	Aceito
Outros	III_UsoDadosArquivos.pdf	17/05/2023 21:54:28	Rodrigo Juliano Grignet	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	II_AutorizacaoInstituicao.pdf	17/05/2023 21:54:05	Rodrigo Juliano Grignet	Aceito
Outros	I_tipo_pesquisa.pdf	17/05/2023 21:53:29	Rodrigo Juliano Grignet	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisaMicronucleos1.pdf	17/05/2023 21:52:45	Rodrigo Juliano Grignet	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_UNIOESTE_Assinada.pdf	17/05/2023 21:51:08	Rodrigo Juliano Grignet	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ProjetoPesquisaMicronucleosPMFI.pdf	21/03/2023 17:04:12	Rodrigo Juliano Grignet	Aceito

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 1619
Bairro: UNIVERSITARIO **CEP:** 85.819-110
UF: PR **Município:** CASCAVEL
Telefone: (45)3220-3092 **E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

CASCAVEL, 04 de Julho de 2023

Assinado por:
José Carlos da Costa
(Coordenador(a))

ANEXO B – AUTORIZAÇÃO DA PMFI

Prefeitura do Município de Foz do Iguaçu

ESTADO DO PARANÁ

Secretaria Municipal da Saúde

AUTORIZAÇÃO

A gestora do Sistema Único de Saúde do município de Foz do Iguaçu, Rose Meri da Rosa, **AUTORIZA** o acadêmico **RODRIGO JULIANO GRIGNET** – da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), sob a orientação da Professora Dra. Rose Meire Costa, a realizar pesquisa junto à Diretoria de Atenção Primária em Saúde, nas Unidades de Saúde do Distrito Sanitário Norte, no âmbito desta Secretaria da Saúde de Foz do Iguaçu, para realização do projeto *"Reabilitação neurofuncional em pacientes portadores de sequela de AVCI e sua relação com dor, danos genéticos e biomarcadores BDNF e TNF-α."*

Fica esta autorização condicionada à ciência e observância de cumprimento, pelo acadêmico e pela Instituição de Ensino, dos critérios estabelecidos por esta Secretaria, especialmente quanto à coleta/pesquisa não ter sido iniciada e que isso somente ocorrerá após a aprovação do projeto de pesquisa pela coordenação do curso e instituição que frequenta. Ressalte-se necessidade de o projeto estar em conformidade com normas éticas e legislação vigente, respeitando-se o sigilo de informações, com o compromisso de não serem veiculadas tais informações ou divulgadas, obedecendo às disposições éticas de proteger os participantes da pesquisa, garantindo-lhes o máximo de benefícios e o mínimo de riscos e assegurando a privacidade das pessoas citadas nos documentos institucionais e/ou contatadas diretamente, de modo a proteger suas imagens, bem como garantindo que não utilizarão as informações coletadas em prejuízo dessas pessoas e/ou da instituição. Também deverá haver devolutiva do resultado da pesquisa ao serviço de saúde onde foi desenvolvido o projeto.

Por ser esta a expressão da verdade, firmo o presente instrumento para que surta seus efeitos legais.

Foz do Iguaçu, 13 de Março de 2023.

Rose Meri da Rosa
Secretária Municipal da Saúde de Foz do Iguaçu

Rose Meri da Rosa
Secretária da Saúde
de Foz do Iguaçu
Portaria nº 75.854

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE
Av. Brasil, 1637, sala 301 - 3º andar – Centro – 85851-000 - Foz do Iguaçu – Paraná
TELEFONE: (45)2105-1129; e-mail: saúde@pmfi.pr.gov.br

ANEXO C - QUESTIONÁRIO DE DOR DE McGill

Proposta de adaptação do Questionário de Dor de McGill para a Língua Portuguesa. São Paulo, 1995. Algumas palavras que eu vou ler descrevem a sua dor atual. Diga-me quais palavras melhor descrevem a sua dor. Não escolha aquelas que não se aplicam. Escolha somente uma palavra de cada grupo. A mais adequadas para a descrição de sua dor.

1 1- vibração 2- tremor 3- pulsante 4- latejante 5- como batida 6- como pancada **2** 1- pontada 2- choque 3- tiro **3** 1-agulhada	**5** 1-beliscão 2-aperto 3-mordida 4-cólica 5-esmagamento **6** 1-fisgada 2-puxão 3-em torção **7**	**9** 1-mal localizada 2-dolorida 3-machucada 4-doída 5-pesada **10** 1-sensível 2-esticada 3-esfolante 4-rachando	**13** 1-amendrotada 2-apavorante 3-aterrorizante 14 1-castigante 2-atormenta 3-cruel 4- maldita 2-mortal **15** 1-miserável 2- enlouquecedora	**17** 1-espalha 2- irradia 3-penetra 4-atravessa **18** 1-aperta 2- adormece 3- repuxa 4- espreme 5-rasga
2- perfurante 3- facada 4- punhalada 5- em lança	1-calor 2-queimação 3-fervente 4-em brasa **8**	**11** 1-cansativa 2-exaustiva	**16** 1-chata 2-que incomoda 3- desgastante	**19** 1-fria 2-gelada 3-congelante **20**
4 1-fina 2- cortante 3- estraçalha	1-formigamento 2-coceira 3-ardor 4-ferroada	**12** 1-enjoada 2-sufocante	4- forte 5-insuportável	1-aborrecida 2- dá náusea 3-agonizante 4-apavorosa 5-torturante

Número de Descritores	Índice da Dor
Sensorial.....	Sensorial.....
Afetivo.....	Afetivo.....
Avaliativo.....	Avaliativo.....
Miscelânea.....	Miscelânea.....
Total.....	Total.....

Fonte: Pimenta; Teixeira, 1996.

Legenda:
Os subgrupos de 1 a 10 representam respostas sensitivas à experiência dolorosa (tração, calor, torção, entre outros). Os descritores dos subgrupos de 11 a 15 são respostas de caráter afetivo (medo, punição, respostas neurovegetativas etc.); o subgrupo 16 é avaliativo (avaliação da experiência global) e os de 17 a 20 são miscelânea.

ANEXO D - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

Indivíduo:_____

Data da Avaliação: _____ / _____ / _____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto) ..... ( )
- Dia do Mês (1 ponto) ..... ( )
- Mês (1 ponto) ..... ( )
- Ano (1 ponto) ..... ( )
- Hora aproximada (1 ponto) ..... ( )
- Local específico (aposento ou setor) (1 ponto) ..... ( )
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) ..... ( )
- Bairro ou rua próxima (1 ponto) ..... ( )
- Cidade (1 ponto) ..... ( )
- Estado (1 ponto) ..... ( )

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale três palavras não relacionadas (**RUA, AZUL, PIPA**). Posteriormente pergunte ao indivíduo pelas três palavras. Dê um ponto para cada resposta correta..... ( )

Depois repita as palavras e certifique-se de que o indivíduo as aprendeu, pois mais adiante você irá pergunta-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 – 7) sucessivos, 05 vezes sucessivamente (1 ponto pra cada resposta correta) ..... ( )

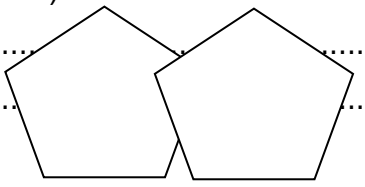
Alternativamente, soletrar **MUNDO** de trás para frente

EVOCAÇÃO

Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra) ..... ( )

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) ..... ( )
- Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto) ..... ( )
- Comando: “pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos) ..... ( )
- Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto) ..... ( )
- Escrever uma frase (1 ponto) ..... ( )
- Copiar a figura abaixo (1 ponto) ..... ( )



ESCORE: (_____/30)

Fonte: Folstein; Folstein; Mchugh, 1975.

ANEXO E - ESCALA DE ASHWORTH MODIFICADA

ESCALA MODIFICADA DE ASHWORTH Classificação de Espasticidade	
Grau	**Descrição**
0	Sem aumento do tônus muscular
1	Discreto aumento do tônus muscular, manifestado pelo apreender e liberar, ou por mínima resistência ao final da amplitude de movimento, quando a parte (ou as partes) afetada é movimentada em flexão e extensão.
1+	Discreto aumento no tônus muscular, manifestado pelo apreender, seguido de mínima resistência através do resto (menos metade) da amplitude de movimento.
2	Marcante aumento do tônus muscular através da maior parte de amplitude de movimento, porém as partes afetadas são facilmente movimentadas.
3	Considerável aumento do tônus muscular; movimentos passivos dificultados.
4	A parte (ou partes) afetada mostra-se rígida à flexão extensão.

Fonte: Kaya *et al.,* 2011.