



e-ISSN 2446-8118

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

248

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 Grignet¹
Juliann Ernesto Grignet²
Jean Franciesco Vettorazzi³
Maria Claudia Gross⁴
Rose Meire Costa⁵
Lucinéia de Fátima Chasco Ribeiro⁶

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).

necessidade de pesquisas futuras com amostras mais amplas e desenhos metodológicos mais específicos para uma compreensão mais aprofundada do papel do TNF- α na reabilitação pós-AVC.

DESCRITORES: Biomarcadores, Citocinas, Reabilitação física, Inflamação.

ABSTRACT: Stroke (CVA) is a sudden neurological condition caused by vascular injuries, with significant global impact. In 2022, in Brazil, it resulted in 87,518 deaths. Various types of injuries are typically associated with vascular obstructions, triggering an inflammatory process. Affected individuals often exhibit physical, cognitive, and language deficits, necessitating interdisciplinary rehabilitation approaches. Cytokines, particularly TNF- α , play a role in the inflammatory response, but the exact nature of their influence on recovery and rehabilitation is not yet fully understood. The aim of this review was to correlate the interaction between TNF- α and physical rehabilitation post-stroke, formulating a research question based on the PICO strategy and selecting articles published between 2010 and 2022, in English, Portuguese, and Spanish. The search process involved the analysis of 366 articles by three independent and blinded reviewers, resulting in the inclusion of two articles after successive exclusions. Among these articles, one randomized clinical study investigated the effect of aerobic training on the inflammatory response, while a meta-analysis explored the relationship between inflammation and post-stroke recovery. Both highlighted the importance of physical rehabilitation in modulating inflammatory cytokines in affected patients, although they adopted different approaches, with the purpose of demonstrating the significance of this intervention in regulating cytokines in individuals who have had a stroke. This review aims to deepen the understanding of the relationship between TNF- α and rehabilitation, emphasizing the need for future research with larger samples and more specific methodological designs for a deeper understanding of the role of TNF- α in post-stroke rehabilitation

DESCRIPTORS: Biomarkers, Cytokines, Physical Rehabilitation, Inflammation.

RESUMEN: El accidente cerebrovascular (ACV) es una condición neurológica súbita causada por lesiones vasculares, con un impacto global significativo. En 2022, en Brasil, provocó 87,518 muertes. Varios tipos de lesiones suelen estar asociados a obstrucciones vasculares, desencadenando un proceso inflamatorio. Las personas afectadas a menudo presentan déficits físicos, cognitivos y del lenguaje, lo que requiere enfoques interdisciplinarios de rehabilitación. Las citocinas, en particular el TNF- α , desempeñan un papel en la respuesta inflamatoria, pero la naturaleza exacta de su influencia en la recuperación y rehabilitación aún no se comprende completamente. El objetivo de esta revisión fue correlacionar la interacción entre el TNF- α y la rehabilitación física después de un ACV, formulando una pregunta de investigación basada en la estrategia PICO y seleccionando artículos publicados entre 2010 y 2022, en inglés, portugués y español. El proceso de búsqueda implicó el análisis de 366 artículos por tres revisores independientes y ciegos, lo que resultó en la inclusión de dos artículos después de exclusiones sucesivas. Entre estos artículos, un estudio clínico aleatorio investigó el efecto del entrenamiento aeróbico en la respuesta inflamatoria, mientras que un metaanálisis exploró la relación entre la inflamación y la recuperación después de un ACV. Ambos resaltaron la importancia de la rehabilitación física en la modulación de las citocinas inflamatorias en pacientes afectados, aunque adoptaron enfoques diferentes, con el propósito de demostrar la importancia de esta intervención en la regulación de las citocinas en individuos que han sufrido un ACV. Esta revisión tiene como objetivo profundizar en la comprensión de la relación entre el TNF- α y la rehabilitación, enfatizando la necesidad de investigaciones futuras con muestras más amplias y diseños metodológicos más específicos para una comprensión más profunda del papel del TNF- α en la rehabilitación después de un ACV.

DESCRIPTORES: Biomarcadores, Citoquinas, Rehabilitación física, Inflamación.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC), por suas características neurológicas,

constitui-se como a segunda causa de morte no mundo, com alto índice de morbimortalidade¹. No Brasil, dados de 2022 registraram cerca de 87.518 óbitos no ano, o que equivale à média de 12 óbitos por hora ou 307 vítimas fatais por dia, tornando o AVC a principal causa de morte no país e responsável por 40% das aposentadorias precoces².

São vários os fatores elencados para o desenvolvimento do AVC com o devido registro documental em vários níveis de evidência. Mais importante do que registrar o número de doenças predisponentes é o esforço para encontrar mecanismos ou meios de modificá-los ao buscar alterar o estilo de vida de quem os possui, possibilitando a redução do risco de acometimento por um evento isquêmico cerebral agudo³. No caso do AVC, seu efeito é devastador por ser uma síndrome neurológica prevalente em adultos, com maior incidência após os 65 anos de idade, aumentando, sobremaneira, o risco a partir dos 55 anos, sendo absoluta e relevante nas causas de morte, além de produzir grande volume de internações hospitalares⁴.

O AVC é considerado um evento vascular agudo e súbito. Os pacientes apresentam com frequência fraqueza ou parestesia em hemicorpo ou face, dificuldade para expressão oral, compreensão, dificuldade em engolir, perda da capacidade de marcha e redução da acuidade visual, além de vertigem e dor de cabeça intensa de forma concomitante.⁵ A etiologia do AVC tem origens diversas, incluindo aterosclerose, aneurisma, malformação arteriovenosa cerebral ou distúrbios da coagulação sanguínea, classificando o distúrbio como isquêmico, hemorrágico ou indiferenciado⁶.

Do ponto de vista epidemiológico, mais de 80% dos casos de AVC têm origem oclusiva vascular por ateromas ou embolização secundária que restringem a oferta de oxigênio e nutrientes com perda do metabolismo celular e consequente necrose e morte tecidual, caracterizando-se, neste caso, como fisiopatologia do tipo isquêmico⁷.

Pacientes que sobrevivem ao AVC podem desenvolver uma variedade de sequelas, com *déficits* físicos, de equilíbrio e de marcha, além de prejuízos cognitivo,

disfágico e de linguagem, impactando significativamente na qualidade de vida.³⁻⁵ Constatou-se que 15% dos pacientes não apresentaram comprometimento na capacidade funcional, entretanto, 85% necessitaram de reabilitação e cuidados constantes, com reflexos econômicos, sociais e familiares⁸. A reabilitação física é, assim, uma abordagem terapêutica fundamental para os pacientes, objetivando recuperar as funções motoras, cognitivas e melhorar sua independência após um AVC⁹.

A recuperação funcional e de mobilidade após o AVC é um processo continuado, integral e que não deve se limitar a abordagens compartimentadas e nomeadas, mas deve incluir tratamentos físicos claramente definidos, bem descritos e baseados em evidências, independentemente da origem histórica ou filosófica¹⁰ onde se faz necessária a participação conjunta de uma equipe interdisciplinar, da família e da comunidade⁸.

Ampliando a compreensão do tema, deve-se observar o impacto da doença sobre o organismo e, para tanto, conhecer o grande grupo de moléculas de comunicação e sinalização celular, as citocinas, que são produzidas a partir da ativação de micróglia e astrócitos no Sistema Nervoso Central (SNC), contribuindo diretamente para o processo de neuroinflamação presente no evento. Assim, frente à lesão isquêmica cortical, a micróglia produz citocinas pró-inflamatórias como as Interleucinas (IL-1B, IL-6, IL-10) e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), que interferem fortemente na resposta reparadora do tecido lesado¹¹.

Nos últimos anos, têm havido um crescente interesse no papel do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na recuperação pós-AVC. O TNF- α é classificado como uma citocina inflamatória com papel importante na resposta imune do organismo a lesões cerebrais, sobretudo nas células da micróglia.¹² Estudos sugerem que o TNF- α pode desempenhar um papel relevante na reabilitação física pós-AVC, mas ainda há pouca compreensão sobre como essa citocina pode influenciar a recuperação dos pacientes. No entanto, sabe-se que o movimento físico

global é fator fundamental para observação dos biomarcadores¹³⁻¹⁴.

O TNF- α , descoberto em 1975 por Carswell e colaboradores, é uma das mais elementares citocinas relacionadas aos processos inflamatórios, sendo produzida e capaz de sinalizar em diversos níveis, inclusive nas respostas imunes sistêmicas e modulando a cicatrização de tecidos lesados¹⁵. O TNF- α desempenha diversas funções no sistema imunológico, sintetizado por macrófagos em resposta a estímulos como a presença de tumores e infecções, atuando de forma pró-inflamatória, inibindo a proliferação de células tumorais e promovendo sua apoptose, o que pode, em tese, limitar o desenvolvimento da patogênese.¹³

Para Weinberg e colaboradores, em condições fisiológicas normais, os músculos e os adipócitos também produzem TNF- α . No músculo, este é chamado de miocina, o que é um indicativo do papel terapêutico do exercício à frente das necessidades de controle inflamatório em lesões centrais e periféricas¹⁶. Vella, Taylor e Drummer discorrem sobre o fato de que o exercício terapêutico pode ativar respostas anti-inflamatórias, reduzindo as concentrações de determinadas citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- α . Isso constitui um forte indicativo e está alinhado com as intencionalidades deste estudo¹⁷.

Nessa perspectiva, esta revisão integrativa tem como objetivo examinar a literatura existente sobre o papel do TNF- α e outras citocinas na reabilitação física pós-AVC. Serão considerados estudos que investigaram a relação entre os níveis de TNF- α e a recuperação física em pacientes pós-AVC, bem como intervenções que apresentam a atividade do TNF- α no contexto da reabilitação física pós-AVC.

Espera-se que os resultados desta revisão forneçam informações importantes para ampliar o entendimento de estratégias de reabilitação, mais objetivamente direcionadas aos pacientes pós-AVC. Assim, é relevante qualificar criticamente as evidências disponíveis na literatura sobre a relação entre o AVC, reabilitação física e TNF- α , com base nos estudos apresentados. Outro aspecto importante é avaliar a qualidade metodológica

dos estudos selecionados, utilizando critérios pré-definidos de avaliação de qualidade, utilizando-se das ferramentas de análise “*Qualis*”, “Oxford para nível de evidência”, “Risk of Bias (RoB2)” e “Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS)” para fornecer um quadro geral de recomendações práticas e assertivas para profissionais de saúde e pesquisadores, com base na síntese das evidências disponíveis.

METODOLOGIA

Por tratar-se de uma revisão integrativa, foram adotadas todas as etapas sugeridas para este tipo de pesquisa¹⁸. A etapa inicial é a constituição da pergunta de pesquisa e baseou-se na estratégia PICO, em que “P” corresponde à população (pacientes), “I” à intervenção, “C” à comparação ou controle e “O” ao *outcome* (desfecho clínico). Essa abordagem de construção da pergunta permite direcionar o tema e fortalecer a estratégia de busca. Portanto, essa metodologia orientadora auxilia na depuração do processo de pesquisa¹⁹.

A pergunta norteadora foi: “Se pacientes que sofreram evento cerebrovascular do tipo AVC, produzem alterações na produção de TNF- α e outras citocinas, como estas se apresentam durante o processo de reabilitação física?”

Aplicando a estratégia selecionada para este estudo têm-se: **P**: população - representando a reabilitação neuromotora de pacientes que sofreram AVC; **I**: Intervenção/Prescrição - refere-se ao papel do TNF- α e outras citocinas como preditores do estado geral do paciente frente ao AVC em pacientes submetidos a reabilitação; **C**: Comparação/Controle - com desfecho de estudos correlacionados na mesma temática; **O**: Resultado/Desfecho - quanto à presença de marcadores TNF- α e outras citocinas em pacientes em processo de reabilitação pós-AVC com resultados terapêuticos obtidos ou correlação de estudos diversos com esse mesmo fim.

Desta forma, foi possível verificar se os descritores que compunham a pergunta de

pesquisa também estariam relacionados à estratégia PICO concordando com os termos previamente verificados na base de dados *MeSH Terms (Medical Subject Headings)*.

Para prosseguir de forma mais estrita possível, houve a preocupação que mantivessem na base de significado epistemológico semelhante entre as línguas Portuguesa, Espanhola e Inglesa, pois alguns termos não tem paralelo de significado nas línguas pesquisadas. Assim, ressalta-se que a unificação do termo AVC empregado no Brasil foi debatido na Assembleia Geral da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV) e aprovado que a nomenclatura a ser empregada deve ser de “Acidente Vascular Cerebral”, quando se dirigir aos profissionais²⁰. Também é importante salientar que o termo AVC se sobrepõe Acidente Vascular Encefálico (AVE), padronização determinada pela SBDCV, pois esta é pouco conhecida e produz incongruência quando o vocábulo é utilizado para busca destes 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.²¹ Deste modo, os descritores mais adequados foram: *Stroke, rehabilitation e TNF- α* .

Para delinear a estratégia de busca foram agregadas as variáveis booleanas e disparadas com a seguinte composição nos buscadores ((*Stroke*) AND (TNF- α)) AND (*Rehabilitation*)) para ocorrência simultânea dos assuntos. A busca virtual dos estudos foi realizada nas bases de dados Pubmed, Medline, Cochrane, Lilacs e Web of Science (WoS).

Seleção dos Estudos e extração dos dados

Foram incluídos artigos publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhola, no período de 2010 a 2023, com texto completo disponível e que aborde o tema proposto pela estratégia PICO. E como critérios de exclusão, selecionou-se artigos repetidos em mais de uma base de dados, teses, dissertações, capítulos de livros, notícias veiculadas na

mídia ou aqueles que não corresponderam à PICO.

A plataforma Rayyan desenvolvida por Ouzzani e colaboradores²² foi eleita para a organização e seleção crítica dos artigos, conforme protocolo efetivado por três pesquisadores dessa revisão, de forma independente para a análise e classificação dos títulos e composição dos artigos que seriam lidos integralmente na fase posterior. As discrepâncias que se apresentaram foram objeto de crítica de um quarto avaliador, e a classificação final fez parte de formulário de extração de dados padrão, com base nas recomendações da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

A fim de otimizar o mecanismo de seleção dos artigos, foi adotado como linha de corte artigos classificados até o quinto estrato de referência, ou seja, *Qualis B1*²³. A tabela *Qualis* se utiliza do percentil dos periódicos, e estes são divididos em classes de mesma amplitude (12,5%) e são disponibilizados pela *Scopus*, para verificar a relevância desse jornal no âmbito da pesquisa. Foi utilizada para reduzir a possibilidade de selecionar artigos não pertinentes à revisão²⁴. Nesta etapa, as ferramentas utilizadas para a análise dos estratos de referência encontram-se disponíveis na plataforma *Scopus e Qualis*.

Os artigos selecionados nesta fase foram enquadrados nos critérios da elegibilidade para essa revisão integrativa (B1), excluindo-se os demais por não pertencerem ao pressuposto temático definido na estratégia PICO. Para estes artigos, aplicou-se a metodologia proposta pela Escala de Oxford que aponta o nível de evidência e o grau de recomendação das pesquisas científicas. A escala pontua de 1 a 5, sendo o nível 1 representado pelas publicações de maior nível de evidência científica e 5, as de menor²⁵. Os estudos com grau de recomendação para essa revisão foram classificados como B e nível de evidência 2A.

Com o intuito de avaliar a qualidade metodológica dos estudos que investigaram a relação entre AVC, reabilitação física e TNF- α o instrumento de eleição definido foi a escala *Cochrane Risk of Bias (RoB2) tool for randomized controlled trials (RCTs)*,

desenvolvida pela Cochrane Collaboration²⁶. Essa ferramenta é amplamente utilizada na avaliação de estudos de intervenção sendo considerada uma das principais escalas para avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados (RCTs), no contexto dessa pesquisa de revisão, a ferramenta foi utilizada a *posteriori* da escala Oxford, sempre que os artigos selecionados para discussão se apresentavam no estrato mais elevado da categorização proposta com o objetivo de refinar os achados.

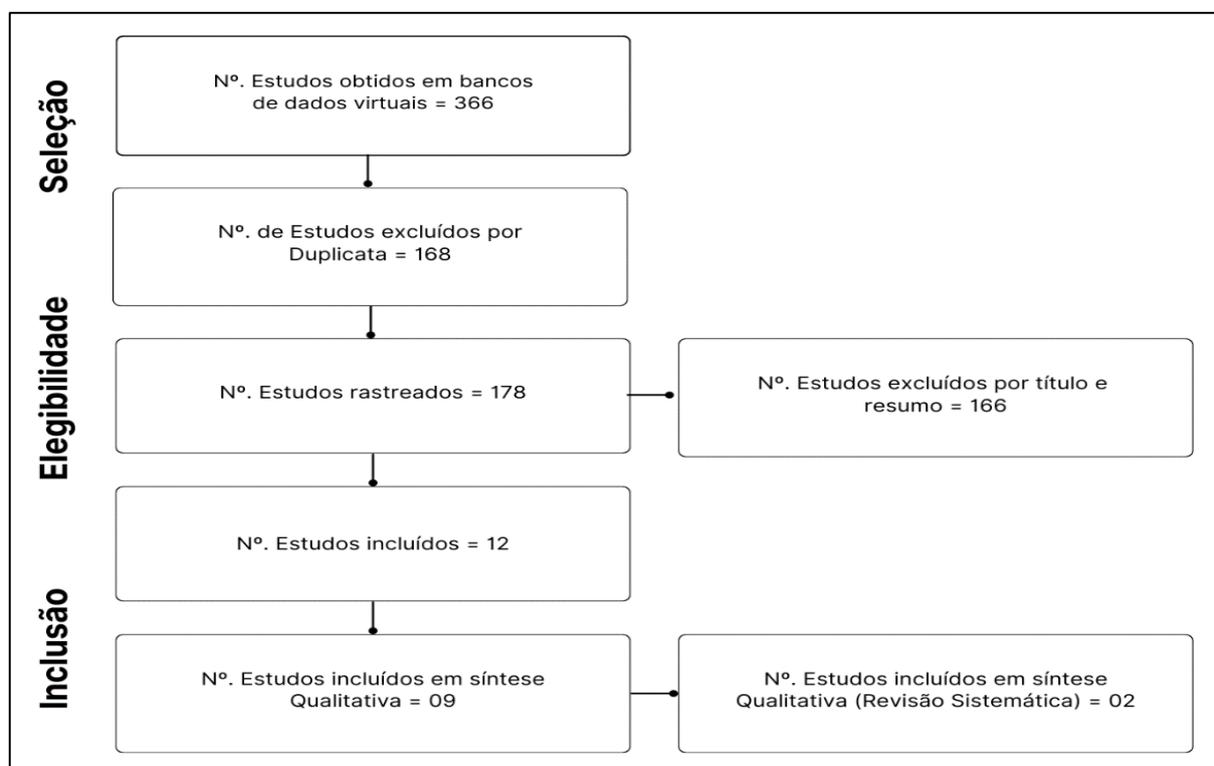
A escala *Cochrane RoB2*, inclui cinco domínios que são considerados importantes para a avaliação da qualidade metodológica dos RCTs: randomização, alocação sigilosa e cegamento dos participantes e avaliadores, dados incompletos, seleção de relato, viés de detecção e outros vieses indefinidos. Cada item é avaliado como "baixo risco de viés", "risco incerto de viés" ou "alto risco de viés". A avaliação do risco de viés de cada estudo ajuda a determinar a confiança nos resultados e a influenciar a tomada de decisão desta revisão, ou seja, após o refinamento realizado

nos estudos pela classificação de Oxford, a Escala *RoB2* foi utilizada para analisar o risco de viés de artigos clínicos para a composição dos resultados e discussões.

Para os artigos com estrutura do tipo Revisão Sistemática a ferramenta eleita foi a *Risk of Bias in Systematic Review (ROBIS)*, disponibilizada pelo Departamento Médico da Universidade de Bristol, no Reino Unido. O mecanismo é baseado em 4 (quatro) domínios que se estendem dos critérios de elegibilidade à interpretação dos dados obtidos e são avaliadas como risco de viés alto, baixo ou inconclusivo²⁷. Seu uso permite uma análise abrangente das Revisões Sistemáticas selecionadas e pode-se associar um risco de viés na análise elaborada, que será discutida a *posteriori*.

O processamento e seleção dos artigos usando a estratégia PICO como ferramenta metodológica inicial ocorreu entre os meses de abril e maio de 2023, conforme representado no fluxograma a seguir (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo para seleção dos artigos científicos.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

RESULTADOS

A pesquisa nas plataformas Medline, Pubmed, Cochrane, Lilacs e WoS utilizando os descritores *MeSH (Rehabilitation) (Stroke)* (TNF- α) obteve um total de 366 artigos, no período compreendido entre 2010 a 2023, em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. Utilizou-se a plataforma Rayyan²² para análise de elegibilidade, a qual foi realizada por três (3) revisores independentes, com correlação final de 92,1% entre as seleções, observáveis com baixo risco de conflito.

Desses, excluíram-se as duplicatas (n = 168) e os demais artigos excluídos (n= 178) não atendiam às exigências da estratégia PICO, seja por tratarem de modelos animais ou por tratarem de intervenções relacionadas a doenças cardiovasculares, metabólicas, genéticas ou à suplementação dietética (portanto, populações não contempladas para esse estudo). Desse total, selecionou-se 12 artigos únicos e sem duplicação.

Algumas publicações (n=03), oriundas de artigos derivados de livros, teses

de mestrado e/ou doutorado ou cujo jornal não esteja elencado na *Qualis/Scopus*, foram excluídas por não se enquadrarem na estratificação ou, ainda, por não apresentarem clareza nas informações e não possuírem *Qualis*.

Passando pelo crivo da tabela *Qualis*, em que se utilizou o estrato relativo ao percentil B1, restaram nove (9) artigos que poderiam ser utilizados nesta revisão, divididos em: A1 (n= 2), A2 (n=2), A3 (n=3), A4 (n=2) e B1 (n=0). No entanto, mesmo sendo eleito este nível de estrato, não foi possível classificar nenhum artigo dessa revisão neste indicador, pois ao final do processo de elegibilidade não se obteve nenhum estudo nessa classificação.

Posteriormente, esses artigos (n=9) foram analisados segundo a tabela Oxford de hierarquia de evidência utilizando-se somente artigos acima do grau de recomendação “B” e acima do grau de evidência “2A”. Após análise, obteve-se dois (2) artigos que estão alinhados na tabela 1.

Tabela 1. Descritivo dos artigos selecionados pela plataforma e incluídos no estudo.

Base de Dados	PUBMED	PUBMED
Título em Inglês	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	State of the science in inflammation and stroke recovery: A systematic review
Título em Português	Marcadores inflamatórios séricos elevados no AVC subagudo estão associados a desfechos clínicos, mas não são modificados pelo treinamento físico aeróbico: resultados do ensaio clínico randomizado PHYS-STROKE	Estado atual da ciência sobre a inflamação e a recuperação do AVC: uma revisão sistemática
Autores da Pesquisa	Kirzinger e colaboradores ²⁸	Couch e colaboradores ²⁹
Ano Publicação	2021	2022
Método	Ensaio clínico randomizado (RCT)	Metátese
Temática Central	Avalia a dinâmica de marcadores inflamatórios de pacientes com AVC submetidos à reabilitação e sua relação com o treinamento físico	Propõe uma retomada sobre marcadores inflamatórios ao longo do processo de reabilitação
Público-alvo	Pacientes com histórico de AVC com até 45 dias após início da doença	Pacientes que sofreram AVC submetidos a análises clínicas

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

A partir desse ponto, houve a aplicação da ferramenta RoB2²⁶ (Risk of Bias 2) da plataforma Cochrane para avaliar a metátese²⁹, o qual obteve um viés baixo de acordo com as etapas metodológicas propostas

em seus eixos avaliativos e críticos. Porém, é importante observar que não há explicitamente conteúdo relacionado a pacientes que não puderam completar o tratamento ou indicação inequívoca que todos completaram, fato que,

mesmo apontado pelo método, não afeta a classificação obtida nesta revisão.

DISCUSSÃO

Dentro do proposto pela estratégia PICO, os resultados finais foram compostos por dois (2) estudos: a investigação com abordagem clínica e randomizada observou e avaliou os efeitos do treinamento aeróbico nos níveis de resposta inflamatória dos pacientes²⁸, enquanto a metanálise inferiu a possível relação entre amplitude de inflamação e recuperação pós-AVC nos diversos estudos que compuseram a amostra metanalítica²⁹.

A reabilitação física é uma abordagem fundamental no processo de cuidado do AVC com o intuito de recuperar a função e melhorar a qualidade de vida do indivíduo, induzindo-o à prática regular e efetiva de atividade física, de forma terapêutica e metodologicamente adequada^{13,30}.

Porém, a eficácia de intervenções distintas e suas técnicas de reabilitação é objeto de investigação de forma recorrente, ao buscar um modelo que promova a melhoria do estado funcional do paciente sem promover aumento no dano inicial promovido pelo AVC^{31,32}.

Morris e colaboradores, investigando outra doença neurológica incapacitante, enfatizaram que o exercício aeróbico de forma moderada apresenta melhoras na capacidade respiratória, capacidade motora e benefícios no desempenho da memória em pacientes diagnosticados com Alzheimer.³³ Neste mesmo contexto, diversos estudos demonstram que o exercício físico quando praticado regularmente pode reduzir os danos oxidativos e apresenta efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios³⁰⁻³⁴.

Logo, buscar evidências robustas sobre o papel do TNF- α na reabilitação física pós-AVC, permitiu que esta revisão integrativa identificasse um número limitado de artigos relevantes, com um nível igual ou maior na classificação *Oxford* B2A, dentro dos parâmetros da estratégia PICO, e elencados para este propósito.

Segundo Malone e colaboradores³⁵, a natureza multifatorial do AVC é um desafio a ser superado, pois advém de fatores interativos complexos que envolvem condições biológicas, clínicas, sociais e ambientais, o que torna necessário o uso de metodologias mais robustas e objetivas para obtenção de resultados sólidos.

A escassez de artigos relevantes com classificação *Oxford* B2A pode ser atribuída à complexidade e heterogeneidade dos estudos que investigam o TNF- α na reabilitação pós-AVC. Estudos variam em termos de população de pacientes incluídos, tipo e condição de análise do TNF- α , duração do acompanhamento e medidas de resultado utilizadas para efetiva compreensão da relação denexo causal entre AVC, TNF- α e reabilitação³⁰.

Essa heterogeneidade dificulta em vários campos a comparação e a síntese dos resultados, tornando desafiador elaborar assertivas definitivas com base em um número limitado de estudos, fato que ocorreu nesta revisão integrativa. Em destaque, os dois artigos restantes, devidamente analisados pelas ferramentas e classificados qualitativamente, permitiram fornecer uma visão adequada, ainda que limitada ao método, do estado atual da literatura sobre o tema. Além disso, é importante considerar que as características interespecíficas dos estudos incluídos nesta revisão trazem elementos que convergem para contribuir com esta revisão integrativa.

A classificação de *Oxford* com nível B2A permitiu selecionar os dois estudos incluídos, que apesar das limitações metodológicas detectadas, permitem uma análise crítica do tema. Os principais vieses foram encontrados na seleção e apresentação dos resultados ao analisar os RCTs, detectado pela ferramenta RoB2 e, para a metanálise, o uso da ferramenta ROBIS permitiu observar o risco de viés na seleção dos dados e avaliação dos estudos. Portanto, os resultados devem ser interpretados com um olhar cauteloso e levam em consideração as limitações inerentes dos dados colhidos para essa discussão. Essa observação foi registrada como necessária por Higgins e colaboradores²⁶, pois existem distintas formas de observar os dados e o risco

de viés deve sempre ser minimizado com o uso de ferramentas balizadoras que se afastem do interesse pessoal do pesquisador, permitindo o rigor metodológico necessário.

A avaliação de risco de viés do estudo foi realizada utilizando a ferramenta RoB2, abordando de forma sistemática diferentes domínios de viés, como aleatorização, cegamento, perdas de seguimento e relato seletivo de resultados. Essa avaliação permitiu identificar o potencial de viés do estudo, classificando-o como baixo risco, o que permite utilizá-lo como fonte confiável de informações sobre o tema^{26,36}.

Combinar as duas ferramentas de forma sequencial – a classificação de Oxford e a avaliação de risco de viés da Cochrane – propiciou uma abordagem crítica dos estudos incluídos nesta revisão integrativa. Como supramencionado, a classificação de Oxford permitiu identificar estudos de qualidade metodológica, enquanto a avaliação de risco de viés da Cochrane permitiu identificar possíveis fontes de vieses nos estudos selecionados e verificar se estas intercorrências detectadas invalidariam qualitativamente a revisão integrativa, fato que não ocorreu. Essa abordagem metodológica aumenta a confiabilidade dos resultados obtidos na revisão, fornecendo uma base para a identificação de lacunas de conhecimento na área que trata do tema conjunto AVC, TNF e reabilitação e, assim, possibilita o direcionamento da discussão.

Em relação ao conteúdo dos estudos, estão presentes paralelos entre os resultados obtidos no ensaio clínico e os encontrados na metanálise, que reforçam o papel das citocinas na fisiopatologia do AVC, pois esses elementos são explorados constantemente na literatura médica e estão presentes na metanálise objetificada nesta revisão.

Para contextualizar o eixo principal da discussão, é preciso compreender a função das citocinas, entre elas o TNF- α , considerado um dos principais mediadores pró-inflamatórios desempenhando um papel central na resposta inflamatória aguda, estimulando a produção de outras citocinas em cascata, como as interleucinas IL-1 β , IL-6 e IL-8. O TNF- α está envolvido

responsivamente na ativação de células inflamatórias e demais biomarcadores, recrutando leucócitos e induzindo as vias inflamatórias contribuindo para o aumento da área lesada após o evento cerebrovascular³⁷.

Já as interleucinas (ILs) possuem uma variedade de funções durante a reparação e sinalização do tecido lesado pelo AVC, evidenciadas em estímulos físicos imediatos após o evento: como exemplo, pode-se citar a IL-1 β , citocina pró-inflamatória que participa da resposta imune aguda, ampliando a resposta de destruição tecidual, enquanto a IL-8 é uma citocina com papel sinalizador quimiotático, recrutando leucócitos para o local lesado e que participa na resposta inflamatória aguda³⁸.

A IL-6 e IL-08 tem um papel complexo atuando em duas vias principais, ora como uma citocina pró-inflamatória em resposta à lesão cerebral, ora com papel protetor na neurogênese e plasticidade sináptica de uma ampla gama de células neuronais³⁹.

Quando os dois estudos são comparados, ainda que pertençam a categorias distintas de pesquisa (estudos clínicos randomizados e as metanálises), encontra-se uma clara inter-relação quando se trata do papel das citocinas no AVC.

No estudo clínico randomizado, Kirzinger e colaboradores²⁸ tinham como objetivo investigar a associação entre os marcadores inflamatórios, incluindo o TNF- α , e os desfechos clínicos em pacientes subagudos de AVC, o que está alinhado com a estratégia PICO delineada para esta revisão.

Mesmo que as modificações não tenham apresentado significância estatística, os achados de níveis de citocinas foram alterados pelo treinamento aeróbico, associação relevante para análise de marcadores inflamatórios séricos e o desfecho clínico esperado nos pacientes que sofreram um evento cerebrovascular⁴⁰.

Estes dados sugerem que os marcadores inflamatórios séricos podem desempenhar um papel importante na progressão e desfecho do AVC. No entanto, o treinamento aeróbico utilizado no estudo não teve um impacto significativo na redução desses marcadores, embora ainda que relatado

que a atividade aeróbica regular promova uma melhora nas condições dos níveis de citocinas inflamatórias por meio de sua modulação⁴¹.

Estas descobertas podem ampliar a compreensão sobre a eficácia do tratamento baseado em seu estadiamento ao indicar qual a fase em que o paciente se encontra e, portanto, como se beneficiar dessa informação para a terapêutica de recuperação¹⁴.

No artigo classificado como metanálise, Couch e colaboradores²⁹ buscaram a relação entre a patogênese e a recuperação pós-AVC. Os estudos destacaram-se pela importância das citocinas inflamatórias e interleucinas no processo de recuperação pós-AVC: uma inferência com o ensaio clínico se estabelece, pois a metanálise revelou evidências de que níveis elevados de TNF- α e outras citocinas estão associados a piores desfechos funcionais e maior gravidade do AVC.

De forma geral, os artigos incluídos na metanálise indicam que existe relação entre a reabilitação e o controle dos níveis citocinas nestes pacientes, pois o exercício físico tem sido associado à redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- α , e ao aumento das citocinas anti-inflamatórias, como a IL-08, o que é corroborado pelo estudo de metanálise elencado para essa revisão integrativa²⁹.

Tanto o estudo clínico randomizado²⁸ quanto a metanálise²⁹ deixam claro a relevância e o papel do TNF- α na fisiopatogênese pós-AVC. Ademais, ambos destacam a importância de utilizar abordagens terapêuticas físicas como fonte moduladora dos níveis de citocinas inflamatórias.

Cabe ressaltar que existe uma diferença fundamental entre os modelos de estudos apresentados e seu enfoque. Todavia, outras pesquisas estão alinhadas com essa posição ao contribuir para o tema das citocinas no AVC, com a reabilitação física como eixo principal de estudo frente aos biomarcadores⁴². No entanto, a inter-relação entre os estudos aponta para a importância da reabilitação física na modulação das citocinas inflamatórias em pacientes pós-AVC.

De forma sintética, pode-se determinar que os estudos tomaram dois

caminhos de análise crítica paralelos, porém com o mesmo sentido e direção. O estudo clínico randomizado concentrou-se na associação entre marcadores inflamatórios e desfechos clínicos, como seria esperado para esse tipo de abordagem metodológica. Por outro lado, a metanálise abordou informações atuais sobre os mesmos elementos e o papel deles no hiato entre a inflamação e a recuperação pós-AVC, alinhando-se com a estratégia PICO escolhida para esta revisão.

Ao identificar as limitações dos estudos existentes e observar a estrutura e os objetivos propostos pelas pesquisas, é possível indicar a necessidade de mais investigações nesta área específica. A relação entre TNF e reabilitação pós-AVC carece de maior robustez em estudos clínicos, indicando a carência de amostras mais extensas, desenhos metodológicos rigorosos e acurados. Esses elementos são essenciais para uma compreensão mais aprofundada do papel do TNF na reabilitação pós-AVC.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados destacam que a reabilitação física pode desempenhar um papel relevante na modulação e controle dos níveis de TNF- α e outras citocinas inflamatórias em pacientes acometidos pelo AVC. No entanto, esse fato deve ser melhor compreendido quando se trata de correlacionar o exercício terapêutico e a recuperação neuromotora do paciente durante o tratamento pós-AVC, como fator de melhora clínica relacionada ao papel dos biomarcadores inflamatórios.

Nesse sentido, quando se buscam evidências ou achados sobre determinado tema em um eixo qualitativo a preocupação não recai sobre o resultado bioestatístico, mas sim sobre a qualidade dos achados, tanto nos ensaios clínicos como nas metanálises, fato que foi possível constatar nessa revisão integrativa, que passa a cumprir o papel de melhorar a informação específica para o tema e reforçar a necessidade premente do exercício físico terapêutico após o evento cerebrovascular.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Autor 1: Rodrigo Juliano Grignet

Contribuição: Formulação da pergunta de pesquisa, utilização das estratégias de busca e estruturação do texto, busca nas plataformas mediante metodologia aplicada para o artigo com auxílio de plataforma de revisão Rayyan®, estruturação e análise das ferramentas “Oxford para nível de evidência”, “Risk of Bias (RoB2)” e “Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS)”. Organização final e correção textual conforme orientações do periódico.

Autores 2 e 3: Jean F. Vettorazzi, Juliann Ernesto Grignet

Contribuição: Participação na análise cega dos artigos na revisão integrativa, estruturação e análise das ferramentas “Oxford para nível de evidência”, “Risk of Bias (RoB2)” e “Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS)” para os artigos selecionados.

Autor 4: Maria Cláudia Gross

Contribuição: Participação na revisão final e fornecimento de orientações metodológicas quanto a temática abordada.

Autor 5 e 6: Rose Meire Costa, Lucinéia de Fátima Chasco Ribeiro:

Desempenharam papéis cruciais na fase final do estudo. Suas contribuições foram relacionadas à revisão final do trabalho, e suas orientações quanto ao tema aprimoraram a metodologia empregada.

REFERÊNCIAS

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 2021; 20(10), 795-820.
2. Ministério da Saúde. Datasus. Informações de Saúde. 2022. [online] [Acesso em 2023 Dez 12]; Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
3. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022. *International Journal of Stroke*, 17(1):18-29.
4. Hersh EH, Gologorsky Y, Chartrain AG, Mocco J, Kellner CP. Minimally Invasive Surgery for Intracerebral Hemorrhage. *Current neurology and neuroscience reports*, 2018; 18(6),34.
5. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Acidente Vascular Cerebral (AVC). 2015. [online] [Acesso em 2023 Dez 17]; Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/avc-acidente-vascular-cerebral>.
6. Lobo PGGA, Zanon V de B, Lara D, Freire VB, Nozawa CA, Andrade JVB et al. Epidemiologia do acidente vascular cerebral isquêmico no Brasil no ano de 2019, uma análise sob a perspectiva da faixa etária. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021; 4(1):3498-505.
7. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Assistência à Saúde. 2018. [online] [Acesso em 2023 Abr 15]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-desauade/tabnet/assistencia-a-saude>.
8. Vieira DCD, Callegaro CC, Bittencourt VLL, da Silva, TP, Winkelmann ER. Reabilitação de acidente vascular encefálico: revisão de literatura. *Revista de Atenção à Saúde*. 2017; 15(52):89-95.
9. Santos CS, de Sousa Aguirre L, Cássio Robello E, Rocha DG, Alvarez, M P B, Sperandio RD et al. Treino Aeróbico em Pacientes Pós Acidente Vascular Cerebral. *Revista Multidisciplinar da Saúde*. 2023; 5(3):54-69.
10. Pollock A, Baer G, Campbell P, Choo PL, Forster A, Morris J et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; (4).
11. Couturier J, Page G, Morel M, Gontier C, Lecron JC, Pontcharraud R 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*. 2010; 21(4):1217-1231.

12. Matsumoto J, Dohgu S, Takata F, Machida T, Hatip FFB, Hatip-Al-Khatib I et al. TNF- α -sensitive brain pericytes activate microglia by releasing IL-6 through cooperation between I κ B-NF κ B and JAK-STAT3 pathways. *Brain Research*. 2018; 1692:34-44.

13. Abdullahi A, Truijen S, Saeys W. Neurobiology of recovery of motor function after stroke: the central nervous system biomarker effects of constraint-induced movement therapy. *Neural Plasticity*. 2020 Jun; 15:2020:9484298.

14. Ramiro L, Simats A, García-Berrocoso T, Montaner J. Inflammatory molecules might become both biomarkers and therapeutic targets for stroke management. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2018; 11:1756286418789340.

15. Vitale RF, Ribeiro FDAQ. O papel do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2007; 73:123-127.

16. WeiSberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante, AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003; 112(12):1796-1808.

17. Vella CA, Taylor K, Drummer D. High-intensity interval and moderate-intensity continuous training elicit similar enjoyment and adherence levels in overweight and obese adults. *European journal of sport Science*. 2017; 17(9):1203-1211.

18. Mendes KDS, Silveira RCDCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e

na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*, 2008; 17:758-764.

19. Raich AL, Skelly AC. Asking the right question. specifying your study question. *Evidence-based spine-care journal*, 2013; 4(2):68-71.

20. Min LL, Fernandes, PT, Martins, S, Massaro, A. Neurociências e acidente vascular cerebral. São Paulo. Editora Pleiade, 2009; p.35-42.

21. Gagliardi RJ. Acidente vascular cerebral ou acidente vascular encefálico? Qual a melhor nomenclatura? *Revista Neurociências*, 2010; 18(2):131-132.

22. Ouzzani M, Hammad, H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews *Sistemática Reviews um aplicativo web e móvel para revisões sistemáticas*. *Revisões sistemáticas*, 2016; 5:1-10. Disponível em: <https://www.rayyan.ai/>

23. Brasil. Ministério da Educação. Documento Técnico do Qualis Periódicos; 2023. [Acesso em 2023 Abr 15]; Disponível em: <https://www.gov.br/capes/pt-br/centrais-de-conteudo/documentos/avaliacao/avaliacaoquadrienal2017/DocumentotecnicoQualisPeridicosfinal.pdf>.

24. Scopus. Elsevier. Support Center. Access and use Support Center. Tutorial text: How to assess an author's impact; 2022. [Acesso em 2023 Maio 11]; Disponível em: Tutorial text: How to assess an author's impact - Scopus: Access and use Support Center (elsevier.com).

25. Howick, J, Chalmers, I., Glasziou, P., Greenhalgh, T., Heneghan, C., Liberati, A et al. Oxford centre for evidence-based medicine 2011 levels of evidence. *Centre for Evidence-Based Medicine*. Disponível em: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>

26. Higgins JPT, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA Editor. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3*, Cochrane; 2022. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
27. Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B et al. ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Recenti Progressi in Medicina*. 2018; 109(9):421-431.
28. Kirzinger B, Stroux A, Rackoll T, Endres M, Flöel A, Ebinger M 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*. 2021; 12:713018.
29. Couch C, Mallah K, Borucki DM, Bonilha HS, Tomlinson S. State of the science in inflammation and stroke recovery: A systematic review. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 2022; 65(2):101546.
30. Bitencourt ACS. Análise de citocinas no acidente vascular cerebral. [Dissertação]. Uberaba: UFTM/Mestrado em Fisioterapia; 2020.
31. Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, Johnson L, Kramer S, Carter DD et al. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database of systematic reviews*, 2020; (3).
32. Caetano LC, Teixeira-Salmela LF, Samora GA, Scianni AA. Cross-cultural adaptation and measurement properties of the Brazilian version of the Exercise Preference Questionnaire (stroke). *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2017; 21(5):336-343.
33. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Van Sciver A, Mahnken JD, Honea RA, Burns JM. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PloS one*, 2017; 12(2):e0170547.
34. Kasumov T, Solomon TP, Hwang C, Huang H, Haus JM, Zhang R, Kirwan JP. Improved insulin sensitivity after exercise training is linked to reduced plasma C 14: 0 ceramide in obesity and type 2 diabetes. *Obesity*. 2015; 23(7):1414-1421.
35. Malone K, Amu S, Moore AC, Waeber C. The immune system and stroke: from current targets to future therapy. *Immunology and cell biology*. 2019; 97(1):5-16.
36. Katikireddi SV, Egan M, Petticrew M. How do systematic reviews incorporate risk of bias assessments into the synthesis of evidence? A methodological study. *J Epidemiol Community Health*, 2015; 69(2):189-195.
37. Jiang C, Kong W, Wang Y, Ziai W, Yang Q, Zuo F et al. Changes in the cellular immune system and circulating inflammatory markers of stroke patients. *Oncotarget*. 2017; 8(2):3553.
38. Gandolfi M, Smania N, Vella A, Picelli A, Chirumbolo S. Assessed and emerging biomarkers in stroke and training-mediated stroke recovery: state of the art. *Neural Plasticity*; 2017.
39. Corey S, Abraham DI, Kaneko Y, Lee JY, Borlongan CV. Selective endovascular cooling for stroke entails brain-derived neurotrophic factor and splenic IL-10 modulation. *Brain Research*. 2019; 1722:146380.
40. Huberman MA, d'Adesky ND, Niazi QB, Perez-Pinzon MA., Bramlett HM, Raval AP. Irisin-associated neuroprotective and rehabilitative strategies for stroke. *Neuromolecular medicine*. 2021; 1-12.
41. Noguchi KS, Moncion K, Wiley E, MacDonald MJ, Richardson J, Roig M et al. Prolonged elevation of arterial stiffness

following peak aerobic exercise in individuals with chronic stroke. *Frontiers in Physiology*, 2021; 12:666171.

42. Limaye NS, Carvalho LB, Kramer S. Effects of aerobic exercise on serum biomarkers of neuroplasticity and brain repair in stroke: a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2021; 102(8):1633-1644.

Recebido em: 30.10.2023
Aprovado em: 20.12.2023