

Avaliação da influência dos marcadores inflamatórios na mortalidade de pacientes com AVC isquêmico

Evaluation of the influence of inflammatory markers on the mortality of patients with ischemic stroke

Gabriela Gobo Nogueira¹, Mariana Gobo Nogueira¹, Talita Egevardt De Castro², Ana Claudia Paiva Alegre-Maller¹

¹Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz ²Universidade Estadual de Maringá

ABSTRACT

Introduction: As the population ages and life expectancy increases, the global incidence and prevalence of ischemic stroke tends to rise significantly. In this context, the need arises to evaluate new predictive markers of mortality, such as absolute monocyte count, lymphocyte-to-monocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein (CRP) levels which, besides being easily accessible and affordable, manage to predict the outcome in patients with acute stroke.

Objectives: the aim of this study was to evaluate the association between inflammatory markers and the mortality in ischemic stroke patients.

Methods: this is a retrospective observational study based on the analysis of electronic medical records and laboratory tests of in-patients who suffered an ischemic stroke in Cascavel/PR. A descriptive statistical analysis was conducted to determine patients' profile according to the outcome and a logistic regression model was applied in order to verify the variables associated with mortality. Only data with a p-value <0,05 was considered.

Results: Out of the 65 patients who suffered an ischemic stroke included in the study, 50 were discharged and 15 died in hospital. Among the inflammatory markers, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (OR 1.55; p-value <0,01) was associated with a greater chance of death. Patients who died presented with higher levels of ultra-sensitive CRP, higher absolute monocyte count, lower lymphocyte-to-monocyte ratio and higher neutrophil-to-lymphocyte ratio.

Conclusion: the elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio may be significantly associated with negative outcomes following an ischemic stroke.

Keywords: Ischemic stroke, inflammatory markers, neutrophils, monocytes, lymphocytes, CRP

RESUMO

Introdução: À medida que a população envelhece e a expectativa de vida aumenta, a incidência global e a prevalência de AVC isquêmico tendem a aumentar significativamente. Nesse contexto, surge a necessidade de avaliar novos marcadores preditores de mortalidade, como a contagem absoluta de monócitos, relação linfócitos sobre monócitos, relação neutrófilos sobre linfócitos e níveis de proteína C reativa ultrasensível, que além de serem de fácil acesso e baixo custo, sugerem indicar desfecho no paciente com AVC agudo.

Objetivos: o objetivo deste estudo foi avaliar a associação dos marcadores inflamatórios com a mortalidade de pacientes com AVC isquêmico.

Métodos: trata-se de um estudo retrospectivo observacional a partir de prontuários eletrônicos e exames laboratoriais de pacientes com AVC isquêmico em uma unidade hospitalar de Cascavel/PR. Uma análise estatística descritiva foi conduzida para determinar o perfil dos pacientes segundo o desfecho e aplicado um modelo de regressão logística para verificar as variáveis associadas a mortalidade. Foram considerados significativos apenas os dados com p-valor <0,05.

Resultados: Dos 65 pacientes que foram admitidos no estudo, 50 receberam alta hospitalar e 15 foram a óbito no hospital. Entre os marcadores inflamatórios, a relação de neutrófilos sobre linfócitos (OR 1,55; p-valor <0,01) mostrou-se significativamente associada a maior chance de óbito. Os pacientes que faleceram apresentaram níveis superiores de PCR ultrasensível, maior contagem absoluta de monócitos, relação linfócitos sobre monócitos diminuída, e relação neutrófilos sobre linfócitos elevada.

Conclusão: a relação de neutrófilos sobre linfócitos elevada pode estar significativamente associada ao desfecho desfavorável após um AVC isquêmico.

Palavras-chave: AVC isquêmico, marcadores inflamatórios, neutrófilos, monócitos, linfócitos, PCR.

Autor correspondente: anabioss@yahoo.com.br.

Declaração conflito de interesses: não há conflito de interesse.

Declaração de financiamento: não há fonte de financiamento.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

Segundo a American Stroke Association, o acidente vascular cerebral (AVC) é caracterizado por um déficit neurológico súbito, decorrente de uma lesão focal aguda de origem vascular, no sistema nervoso central¹. O AVC pode ser classificado em dois grandes grupos: isquêmico – causado por trombose, embolia ou hipoperfusão sistêmica – ou hemorrágico, como consequência de hemorragia intracerebral (HIC) ou hemorragia subaracnóidea (HAS)². Na população caucasiana, aproximadamente 80% dos AVCs são isquêmicos e 20% são hemorrágicos, sendo de 10 a 15% por hemorragia intracerebral e 5% por hemorragia subaracnóidea³.

Mundialmente, os acidentes cerebrovasculares são a segunda maior causa de morte e a terceira maior causa de incapacidade⁴ e, em algumas regiões do Brasil, ainda figuram como a principal causa de morte⁵. À medida que nossa população envelhece e a expectativa de vida aumenta, a incidência global e a prevalência de AVC isquêmico tendem a aumentar significativamente⁶. Nas últimas quatro décadas, a incidência de AVC em países de baixa e média renda dobrou⁴.

Alguns marcadores, como a homocisteína, ácido úrico, micro RNAs e adipocinas ajudam a prever o desfecho de pacientes com AVC isquêmico, entretanto, devido a incerteza no mecanismo ou ao alto custo dos exames, apresentam aplicação restrita⁷. Nesse contexto, surge a necessidade de avaliar novos marcadores precoces preditores de prognóstico e mortalidade, como a contagem absoluta de monócitos, relação linfócitos sobre monócitos, relação neutrófilos sobre linfócitos e níveis de PCR ultrasensível, que além de serem de fácil acesso e baixo custo, sugerem indicar desfecho no paciente com AVC agudo^{8,9}.

Estudos prévios mostraram que inúmeros fatores inflamatórios podem afetar significativamente no desfecho hospitalar de um AVC, devido ao fato de causarem não apenas inflamação local nas áreas isquêmicas, mas também ativarem a resposta imune periférica, que por si só pode influenciar na progressão da doença⁷.

Esse estudo corresponde a primeira pesquisa brasileira com o objetivo de avaliar a influência dos marcadores inflamatórios como preditores de mortalidade nos pacientes com AVC isquêmico.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo a partir da análise de prontuários eletrônicos e exames laboratoriais de pacientes com AVC isquêmico em uma unidade hospitalar de ensino. Os casos de AVC foram identificados no banco de dados do sistema de registro eletrônico do hospital a partir do Código internacional de doenças (CID-10). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (4.353.927) e cumpriu todas as normas éticas aplicáveis.

População do estudo

Inicialmente, foram identificados um total de 194 pacientes com AVC isquêmico constatado através de exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio), maiores de 18 anos, que foram admitidos nas dependências do Hospital São Lucas, em Cascavel (PR), entre os anos de 2014 e 2020. Esses pacientes foram submetidos aos seguintes critérios de exclusão:

(1) Internação no hospital 24 horas após o AVC; (2) Histórico de infecção até 2 semanas antes do AVC; (3) Histórico de doenças autoimunes, inflamatórias, hematológicas ou câncer; (4) Uso de drogas imunossupressoras; (5) AVC prévio dentro de 3 meses; (6) Síndrome coronariana aguda dentro de 3 meses; (7) Registros médicos incompletos. Portanto, dos 194 pacientes iniciais, apenas 65 foram incluídos no estudo.

Os pacientes incluídos foram, então, divididos em 2 grupos de acordo com o seu desfecho hospitalar: grupo de pacientes com desfecho favorável e que receberam alta hospitalar (50 pacientes) e grupo de pacientes com desfecho desfavorável que foram a óbito em ambiente hospitalar após o evento isquêmico agudo (15 pacientes).

Variáveis do estudo

Foram recolhidos os seguintes dados dos prontuários dos pacientes: idade, sexo, comorbidades prévias, glicemia da admissão, pressão arterial sistólica da admissão, Glasgow da admissão e tempo de internação. Em seguida, foram obtidos dados a partir de amostras sanguíneas dos pacientes, coletadas dentro de 24 horas da admissão, contendo: PCR ultrasensível e hemograma completo (visando analisar contagem absoluta de monócitos, relação linfócitos/monócitos e relação neutrófilos/linfócitos).

Análise estatística

Os dados foram tabulados no pacote office por meio do software Excel. Foi realizada uma análise estatística descritiva para determinar o perfil dos pacientes segundo o desfecho favorável ou desfavorável, isto é, entre pacientes que vieram a óbito e aqueles que sobreviveram. Realizou-se o teste de Mann-Whitney para testar que duas amostras independentes são de populações com a mesma distribuição. Além disso, foram realizados⁹ modelos de regressão logística com diferentes especificações para verificar as variáveis determinantes de mortalidade em pacientes com AVC isquêmico. O modelo que apresentou o melhor ajuste segundo o critério de informação de Akaike (Akaike Information Criterion – AIC) foi o modelo 6. Foram considerados significantes apenas os coeficientes com p-valor <0,05. A análise estatística foi realizada com o programa Stata¹⁴.

RESULTADOS

Dos 65 pacientes admitidos no estudo, 50 receberam alta hospitalar (grupo 1) e 15 foram a óbito em ambiente hospitalar (grupo 2), configurando uma taxa de mortalidade de 23,07%. Do total de incluídos, 38 eram homens (58,46%) e 27 eram mulheres (41,53%). As principais comorbidades associadas foram hipertensão (78,46%), diabetes (32,3%), fibrilação atrial (18,46%) e dislipidemia (16,92%).

Em comparação com o grupo de pacientes que receberam alta, os pacientes que foram a óbito apresentaram, segundo suas respectivas medianas [intervalo interquartil]: glicemia admissional maior (159 mg/dL [117 -200] vs. 125 mg/dL [114 - 156]), escala de coma de Glasgow admissional menor (10 pontos [3 -12] vs. 15 pontos [12-15]), níveis maiores de PCR ultrasensível (1,26 mg/dL [0,6 - 4,62] vs. 0,57 mg/dL [0,22 - 1,65]), maior mediana da contagem absoluta de monócitos (315 células/mm³ [150 - 705] vs. 242,5 células/mm³ [154 - 464]),

menor mediana da relação linfócitos/monócitos (5,8 [3 - 9] vs. 6,41 [4,33 - 8,5]), maior mediana da relação neutrófilos/linfócitos (6,16 [3,85 - 11,25] vs. 3,19 [2,42 - 5,6]) e mediana do tempo de internação maior (9 dias [8 - 14] vs. 4 dias [2 - 12]), como mostra a Tabela 1. As variáveis com nível de significância no teste Mann-Whitney foram: escala de coma de Glasgow admissional (p-valor <0,01) e relação neutrófilos/linfócitos (p-valor <0,05).

Tabela 1. Perfil dos pacientes segundo o desfecho favorável ou desfavorável

Variável	Óbito	Observações	Média	Mediana	Q1	Q3	Iqr	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	Sim	15	75	72	64	88	24	11,21	57	89
	Não	50	73,18	75	64	82	18	13,99	35	95
<i>P_valor = 0,8151</i>										
Glicemia Admissional (mg/dL)	Sim	15	171,6	159	117	200	83	78,38	83	406
	Não	43	140,82	125	114	156	42	50,02	76,5	280
<i>P_valor = 0,0968</i>										
PAS Admissional (mmHg)	Sim	15	149,26	140	120	170	50	39,60	80	226
	Não	50	151,74	144,5	132	169	37	31,13	90	240
<i>P_valor = 0,6844</i>										
ECG Admissional	Sim	15	8,6	10	3	12	9	4,51	3	15
	Não	48	13,25	15	12	15	3	2,93	3	15
<i>P_valor = 0,0001</i>										
PCR ultrasensível (mg/dL)	Sim	15	4,11	1,26	0,60	4,62	4,02	6,85	0,07	22,16
	Não	43	1,34	0,57	0,22	1,65	1,43	1,98	0,085	11,23
<i>P_valor = 0,0647</i>										
Monócitos (células/mm ³)	Sim	15	428,2	315	150	705	555	401,21	47	1398
	Não	50	323,98	242,5	154	464	310	215,5	73	888
<i>P_valor = 0,7202</i>										
Linfócitos/ Monócitos	Sim	15	6,49	5,8	3	9	6	5,20	0,8	20
	Não	50	8,36	6,41	4,33	8,50	4,16	6,77	1,20	34
<i>P_valor = 0,3540</i>										
Neutrófilos/ Linfócitos	Sim	15	7,74	6,16	3,85	11,25	7,40	5,77	1,4	22,75
	Não	50	4,71	3,19	2,42	5,60	3,17	4,33	0,04	23,5
<i>P_valor = 0,0304</i>										
Tempo de internamento (dias)	Sim	15	15,6	9	8	14	6	16,03	0	54
	Não	50	7,6	4	2	12	10	7,08	1	35
<i>P_valor = 0,0188</i>										

PAS: Pressão arterial sistólica; ECG: Escala de Coma de Glasgow; PCR: proteína C reativa ultrasensível. Q1: quartil 1. Q3: quartil 3. Iqr: Intervalo interquartil. O P_valor representa o nível de significância do teste Mann-Whitney.

O modelo 6 de regressão logística – considerado o de melhor ajuste de acordo com o Critério de Informação de Akaike (Tabela 2) – mostrou que maior idade (OR 1,20; p-valor <0,05; IC 1,02 – 1,41), maior glicemia admissional (OR 1,01; p-valor <0,05; IC 1,00–1,03) e maior relação neutrófilos/linfócitos (OR 1,56; p-valor <0,01; IC 1,14 – 2,14) estão significativamente associados a maior chance de óbito em pacientes com AVC isquêmico agudo (Tabela 3). Níveis de PCR ultrasensível, contagem absoluta de monócitos e a relação linfócitos/monócitos não mostraram associação significativa com mortalidade.

DISCUSSÃO

Nosso estudo apresentou taxa de mortalidade de 23,07% e maior prevalência de AVC isquêmico no sexo masculino. Em publicações anteriores, a taxa mundial de mortalidade estimada em 30 dias após o primeiro AVC isquêmico variou de 16 a 23%¹⁰ e o estudo de Benjamin et al., indicou que em idades mais jovens, a incidência de AVC é mais alta nos homens, mas, a partir dos 75 anos há inversão, tornando-se maior no sexo feminino¹¹. As principais comorbidades encontradas no estudo foram hipertensão, diabetes, fibrilação atrial e dislipidemia. Dados da literatura mostraram que os fatores de risco tradicionais do AVC incluem, além dos citados, doenças cardiovasculares, sedentarismo, tabagismo e consumo de álcool¹².

No presente estudo buscou-se avaliar a influência dos marcadores inflamatórios como preditores de mortalidade nos pacientes com AVC isquêmico. De acordo com Bustamante et al., a aplicação desses novos marcadores poderia ser explicada devido as células da área isquêmica e da área peri-infartada liberarem sinais que ativam a microglia local e os leucócitos periféricos, resultando na liberação maciça de mediadores pró-inflamatórios que, quando em excesso, aumentam os danos cerebrais e contribuem para complicações secundárias, como edema, transformação hemorrágica e infecções¹³.

Nossa pesquisa detectou correlação positiva entre a relação neutrófilos/linfócitos ao desfecho desfavorável, indicando que os pacientes com uma relação maior nas primeiras 24 horas da admissão, apresentam maior risco de mortalidade. A literatura recente relata que como resposta inicial ao dano cerebral isquêmico, os neutrófilos são as primeiras células a migrar para a área danificada e podem se acumular nas áreas isquêmica e reperfundida, promovendo a liberação de enzimas proteolíticas e produtos reativos de oxigênio¹⁴. O estudo de Lux et al.¹⁴, relatou que a elevação do número basal de neutrófilos aumenta a gravidade do dano isquêmico e piora o prognóstico neurológico.

Por outro lado, após o AVC, os pacientes podem apresentar linfopenia ou redução na contagem absoluta de linfócitos, um fenômeno de imunodepressão que pode contribuir para o aumento da incidência da morbimortalidade secundária a infecção¹⁵. Os linfócitos têm papel dominante na inflamação crônica. Eles expressam interleucina 10 para as áreas isquêmicas e reperfundidas e podem ter papel importante na cicatrização¹⁶.

O modelo 8 de regressão logística incluiu apenas 5 variáveis (ECG da admissão, relação neutrófilos/linfócitos, tempo de internação, idade e glicemia da admissão) e mostrou que maior pontuação na ECG admissional está associada a menor mortalidade (OR 0,77; p-valor <0,05; IC 0,63 – 0,94), enquanto maior relação neutrófilos/linfócitos (OR 1,35; p-valor <0,05; IC 1,03 – 1,75) está associada a maior chance de óbito (Tabela 2).

Tabela 2. Modelos de regressão logística para os determinantes de mortalidade de pacientes com AVC.

Variável	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9
ECG Adm	0,74*** (0,06) [0,62-0,88]	0,73*** (0,07) [0,59-0,88]	0,70** (0,11) [0,56-1,01]	0,75* (0,11) [0,56-1,01]	0,72** (0,11) [0,53-0,98]	0,56* (0,16) [0,32-1,00]	0,74*** (0,07) [0,60-0,91]	0,77*** (0,08) [0,63-0,94]	
Monócitos									
Linfócitos/Monócitos									
Neutrófilos/linfócitos									
PCR us									
Tempo de internação									
Comorbidades									
Sexo feminino									
Idade									
Glicemia									
PAS									
Constante	9,14** (10,29) [1,00-83,14]	3,97 (7,93) [0,07-198,90]	5,32 (15,26) [0,01-1473,12]	0,87 (2,61) [0,00-305,28]	0,30 (1,02) [0,00-232,54]	0,00** (0,00) [0,00-0,16]	0,19 (0,57) [0,00-70,74]	0,00 (0,01) [0,00-11,38]	0,01 (0,02) [0,00-2,82]
N	63	63	56	56	51	51	57	57	58
Pseudo AIC	0,21	0,28	0,3	0,35	0,39	0,54	0,3	0,36	0,2
AIC	58,02	59,41	57,22	56,10	55,38	52,04	57,95	53,54	62,96

Razão de chances (OR). Erros-padrão robustos entre parênteses; Intervalos de confiança entre colchetes; *** p-valor < 1%, ** p-valor < 5%, * p-valor < 10%. Estimaram-se nove modelos com diferentes especificações. O modelo que apresentou o melhor ajuste segundo o critério de informação de Akaike (Akaike Information Criterion – AIC) foi o modelo 6.

Tabela 3. Modelo 6 de regressão logística para os determinantes de mortalidade de pacientes com AVC

Variável	Coefficiente	Razão de chances (OR)	Intervalos de confiança (IC)
Sexo feminino	-2,0027 (1,5913)	0,1349 (0,2147)	[0,00 – 3,05]
Idade em anos	0,1858** (0,0838)	1,2042** (0,1009)	[1,02 – 1,41]
Glicemia Adm	0,0156** (0,0076)	1,0158** (0,0077)	[1,00 – 1,03]
ECG Adm	-0,5642* (0,2905)	0,5687* (0,1652)	[0,32 – 1,00]
PCR us	0,1245 (0,1503)	1,1326 (0,1702)	[0,84 – 1,52]
Monócitos	0,0033 (0,0025)	1,0034 (0,0025)	[0,99 – 1,00]
Linfócitos/monócitos	-0,0833 (0,1080)	0,9199 (0,0994)	[0,74 – 1,13]
Neutrófilos/Linfócitos	0,4485** (0,1609)	1,5660*** (0,2520)	[1,14 – 2,14]
Tempo de internação	0,0870** (0,0430)	1,0909* (0,0469)	[1,00 – 1,18]
Número de comorbidades	0,2978 (0,3231)	1,3469 (0,4352)	[0,71 – 2,53]
Constante	-14,5623** (6,5251)	0,0000* (0,0000)	
Pseudo R ²	0,5461	0,5461	

Erros-padrão robustos entre parênteses; *** p-valor < 1%, ** p-valor < 5%, * p-valor < 10%. PAS adm: Pressão arterial sistólica admissional; ECG adm: Escala de Coma de Glasgow admissional; PCR us: proteína C reativa ultrasensível.

O estudo de Tokgoz *et al.*, demonstrou que a razão neutrófilos/linfócitos (RNL) elevada (>4.81) no momento da admissão hospitalar pode ser preditor de mortalidade a curto prazo (dentro de 30 dias), independente do volume do infarto em pacientes com AVC isquêmico agudo¹⁷.

Apesar de, no nosso estudo, os outros marcadores inflamatórios, tais como níveis de PCR ultrasensível, contagem absoluta de monócitos e a relação linfócitos/monócitos, não terem mostrado com relevância estatística associação com a mortalidade, estudos prévios evidenciaram que esses marcadores podem afetar significativamente no desfecho do acidente isquêmico agudo.

O estudo de Cai *et al.*¹⁸ demonstrou que níveis plasmáticos elevados de proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) na admissão estão associados com deterioração neurológica e pior desfecho em pacientes com AVC isquêmico. No estudo de coorte de Itrat *et al.*¹⁹, pacientes que sofreram AVC com PCR-us >10mg/L tiveram risco 2,65 (IC 95%: 1,99 - 3,53) maior de todas as causas de mortalidade em comparação com os pacientes com PCR-us ≤10 mg/L.

Já os monócitos, embora componham apenas cerca de 5% dos glóbulos brancos no sangue periférico, são parte importante do sistema imunológico inato vascular e podem produzir grandes quantidades de citocinas inflamatórias²⁰. Liberale *et al.* sugeriram que a contagem absoluta de monócitos poderia ser preditor independente de pior prognóstico pós-AVC, além de ser um parâmetro prático e de baixo custo²¹. Enquanto o estudo de Dong *et al.*, demonstrou que a maior parte dos pacientes com desfecho funcional desfavorável, após 90 dias do AVC, apresentaram contagem elevada de monócitos ($\geq 0,53 \times 10^9/L$)⁷.

Por último, a relação linfócitos sobre monócitos foi estudada por Ren *et al.*, que sugeriram que taxas de linfócitos sobre monócitos iguais ou inferiores a 3,48 na admissão são fatores de risco independente para desfechos desfavoráveis em pacientes com AVC²². No estudo conduzido por Ren *et al.*²³, taxas de linfócitos sobre monócitos baixas foram correlacionadas com maior gravidade do AVC.

A principal limitação do nosso estudo foi o tamanho da amostra relativamente pequeno, o que aumentou a probabilidade de um viés de seleção. Outra limitação inclui o desenho retrospectivo e centralizado do estudo, o qual levou em conta apenas os casos de AVC isquêmico de pacientes internados em um hospital de referência de Cascavel. Portanto, a extrapolação destes resultados pode não ser adequada. Além disso, nós não levamos em consideração o volume do infarto nos pacientes com AVC, o que poderia influenciar na magnitude da resposta inflamatória. Embora tenhamos obtido conclusões positivas sobre a associação entre a relação neutrófilos/linfócitos e o desfecho do AVC, os resultados seriam mais convincentes em um estudo prospectivo, com uma amostra maior e que considerasse o volume do infarto.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a relação de neutrófilos sobre linfócitos elevada é um marcador inflamatório, presente no sangue periférico, que pode estar significativamente associado a um desfecho desfavorável após um AVC isquêmico. Portanto, o monitoramento dessa taxa pode ajudar os neurologistas e intensivistas a prever o resultado do evento isquêmico no ambiente hospitalar. Embora os mecanismos subjacentes ainda precisem ser elucidados e mais estudos sejam necessários, esse marcador pode, no entanto, ser um preditor de mortalidade barato e prático em pacientes com AVC isquêmico. O estudo não possui conflitos de interesse e fontes de financiamento.

REFERÊNCIAS

1. Sacco L, Kasner J, Broderick J, Caplan LR, Connors JJ. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013 May 7; 44(7): p. 2064–2089.
2. Caplan R. UpToDate. [Online].; 2019 [cited 2020 January 24]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/etiology-classification-and-epidemiology-of-stroke?search=stroke&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
3. Truelsen T, Begg S, Mathers C. World Health Organization. [Online].; 2006 [cited 2020 January 25]. Disponível em: https://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascularis_easestroke.pdf.
4. Johnson J, Onuma J, Owolabi M, Sachdeva S. Stroke: a global response is needed. Geneva: World Health Organization; 2016.
5. Hospital Sírio-Libanês. [Online]. São Paulo; 2018 [cited 2020 01 25]. Disponível em: https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/institucional/gestao-da-qualidade/Documents/2018-11-01-protocolos/Protocolo%20Gerenciado%20de%20Acidente%20Vascular%20Cerebral/Protocolo%20AVC_VF.pdf.
6. McDermott M, Jacobs T, Morgenstern L. Critical care in acute ischemic stroke. *Handbook of Clinical Neurology*. 2017; 140: p. 153-176.
7. Dong X, Nao J, Gao Y. Peripheral Monocyte Count Predicts Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke Treated with rtPA Thrombolysis. *Neurotoxicity Research*. 2019; 37(2): p. 469-477.
8. Goyal N, Tsivgoulis S, Chang J, Alexandrov V. Admission Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker of Outcomes in Large Vessel Occlusion Strokes. *Stroke*. 2018; 49(8): p. 1985-1987.
9. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2009 Abril; 133(4): p. 628-632.
10. Edwardson A, Kasner E, Dashe F. UpToDate. [Online].; 2020 [cited 2021 Janeiro 22]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-ischemic-stroke-prognosis-in-adults?search=stroke%20mortality&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
11. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 March 7; 135(10): p. e146–e603.

12. Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010 July; 376(9735): p. 112-123.
13. Bustamante A, Simats, Vilar-Bergua, García-Berrocso, Montaner. Blood/Brain Biomarkers of Inflammation After Stroke and Their Association With Outcome: From C-Reactive Protein to Damage-Associated Molecular Patterns. *Neurotherapeutics*. 2016 Outubro; 13(4): p. 671–684.
14. Lux D, Alakbarzade V, Bridge , Pereira. The association of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio with 3-month clinical outcome after mechanical thrombectomy following stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2020 Fevereiro; 17(1).
15. Gu L, Jian Z, Sary C, Xiong X. T Cells and Cerebral Ischemic Stroke. *Neurochemical research*. 2015 Setembro; 40(9): p. 1786-1791.
16. Frangiannis G, Smith W, Entman. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovascular Research*. 2002 Janeiro; 53(1): p. 31–47.
17. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Omgogul. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014 Setembro; 23(8): p. 2163-2168.
18. Cai Z, He , Zhuang FJ, Chen. The role of high high-sensitivity C-reactive protein levels at admission on poor prognosis after acute ischemic stroke. *International Journal of Neuroscience*. 2019; 129(5): p. 423-429.
19. Itrat A, Griffith D, Alam S, Thompson N, Katzan L. The role of very high high-sensitivity C-reactive protein levels on mortality after stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2017 Janeiro; 372: p. 1-5.
20. Dutta P, Nahrendorf M. Monocytes in myocardial infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015 Março; 35(5): p. 1066–1070.
21. Liberale L, Montecucco F, Bonaventura A, Carbone F. Monocyte count at onset predicts poststroke outcomes during a 90-day follow-up. *European Journal of Clinical Investigation*. 2017 Outubro; 47(10): p. 702-710.
22. Ren H, Han , Liu , Wang L, Gao Y. Decreased Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts Poor Prognosis of Acute Ischemic Stroke Treated with Thrombolysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017; 23: p. 5826–5833.
23. Ren H, Liu X, Wang L, Gao Y. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio: A Novel Predictor of the Prognosis of Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017 Novembro; 26(11): p. 2595-2602.