

Enferm Bras. 2023;22(6):1127-37

doi: [10.33233/eb.v22i6.5392](https://doi.org/10.33233/eb.v22i6.5392)

REVISÃO

Biomarcadores relacionados à funcionalidade do membro superior de pessoas que sofreram acidente vascular cerebral: protocolo de revisão sistemática

Daniela Carrogi-Vianna¹, Ana Railka de Souza Oliveira-Kumakura^{1,2}, Luísa Fernanda Garcia-Salazar³, Jean Alex Matos Ribeiro⁴, Thiago Luiz de Russo⁴, José Luiz Tatagiba Lamas¹

¹Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

²Université Sorbonne Paris Nord, Bobigny, France

³Universidad del Rosario, Bogota, Colombia

⁴Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

Recebido em: 7 de fevereiro de 2023; Aceito em: 12 de dezembro de 2023.

Correspondência: Daniela Carrogi-Vianna, danineuro@hotmail.com

Como citar

Carrogi-Vianna D, Oliveira-Kumakura ARS, Garcia-Salazar LF, Ribeiro, Russo TL, Lamas JLT. Biomarcadores relacionados à funcionalidade do membro superior de pessoas que sofreram acidente vascular cerebral: protocolo de revisão sistemática. Enferm Bras. 2023;22(6):1127-37. doi: [10.33233/eb.v22i6.5392](https://doi.org/10.33233/eb.v22i6.5392)

Resumo

Objetivo: Determinar quais biomarcadores têm sido relacionados à funcionalidade do membro superior na fase aguda, subaguda ou crônica de pessoas que sofreram acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico. **Métodos:** Protocolo de revisão sistemática, registrado no PROSPERO (CRD42021274244), com busca de dados sem corte de tempo na PubMed, PubMed PMC, Embase, Web of Science, Scopus, Cinahl e ProQuest. Os revisores avaliarão independentemente títulos, resumos e artigos de texto completo recuperados de bases de dados para identificar estudos potencialmente elegíveis. Os artigos relevantes serão avaliados quanto ao risco de viés e qualidade por meio do uso da ferramenta Quality In Prognosis Studies (QUIPS). A revisão incluirá estudos primários (original), do tipo Ensaios Controlados ou Observacionais (transversal, caso-controle ou estudos longitudinais) com análises de biomarcadores nas diferentes fases de AVC quanto à funcionalidade ou predição de

recuperação. Serão excluídos pacientes com menos de 18 anos, diagnóstico de ataque isquêmico transitório e artigos que não explicitam os critérios de forma detalhada da avaliação dos biomarcadores. A qualidade e o risco de viés dos estudos serão avaliados de forma independente por dois pesquisadores. A síntese de dados será realizada utilizando um resumo narrativo e uma análise quantitativa. Modelos de meta-análise de efeitos aleatórios poderão ser empregados com base nas variáveis de resultados encontrados.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral; biomarcadores; recuperação de função fisiológica.

Abstract

Biomarkers related to upper limb function in stroke patients: a systematic review protocol

Objective: to determine which biomarkers have been related to upper limb function functionality in acute, subacute or chronic phases of ischemic or hemorrhagic stroke.

Methods: Systematic review protocol, registered in PROSPERO (CRD42021274244), with an unlimited data search in PubMed, PubMed PMC, Embase, Web of Science, Scopus, Cinahl, and ProQuest. Independent reviewers will evaluate titles, abstracts and full text of articles from these databases to identify potentially eligible studies. Relevant articles will be assessed for risk of bias and quality using the Quality In Prognosis Studies (QUIPS) tool. The review will include primary (original), controlled experimental or observational studies (cross-sectional, case-control or longitudinal studies) with biomarker analyses at different stages of stroke for functionality or recovery prediction. Patients under 18 years of age, diagnosis of transient ischemic attack, and articles that do not explain in detail the criteria for biomarker assessment will be excluded. The quality and risk of bias of the studies will be independently assessed by two researchers. Data synthesis will be performed using narrative summary and quantitative analysis. Random effects meta-analysis models will be employed for comparison between groups based on the outcome variables found.

Keywords: stroke; biomarkers; recovery of function.

Resumen

Biomarcadores relacionados con la funcionalidad del miembro superior en pacientes con accidente cerebrovascular: protocolo de revisión sistemática

Objetivo: determinar cuáles biomarcadores se han relacionado a la recuperación funcional del miembro superior en la fase aguda, subaguda o crónica de personas con histórico de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico. *Metodología:* El

protocolo fue previamente registrado en la plataforma Prospero (CRD42021274244). La búsqueda será realizada sin restricción de tiempo de publicación, en las bases de datos: PubMed, PubMed PMC, Embase, Web of Science, Scopus, Cinahl y ProQuest. Revisores independientes evaluarán los artículos por título y resumen, y posteriormente, el texto completo para identificar los estudios elegibles. Esta revisión sistemática incluye estudios originales como ensayos controlados u observacionales (transversales, casos-control o longitudinales) con análisis de biomarcadores en las diferentes fases posteriores al ACV y asociados a la funcionalidad o predicción de la recuperación del miembro superior. Serán excluidos estudios con personas menores de 18 años, diagnóstico de ACV transitorios y artículos que no describan detalladamente los criterios de recolección de los biomarcadores. La calidad y el riesgo de sesgo de los estudios serán evaluados por dos investigadores de forma independiente. Los datos serán analizados utilizando un resumen narrativo y un análisis cuantitativo. Modelos de meta-análisis de los efectos podrán ser utilizados considerando los resultados encontrados.

Palabras-clave: Accidente cerebrovascular; biomarcadores; recuperación de la función.

Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda principal causa de morte no mundo, afetando 13,7 milhões de pessoas e levando ao óbito 5,5 milhões por ano, e é a principal causa de incapacidade [1,2]. Entre os anos 1990 e 2010, o número de sobreviventes de AVC quase duplicou e chegou agora a 33 milhões de pessoas. Contudo, de acordo com as projeções epidemiológicas, este número vai subir para 77 milhões até 2030 [3].

Nesse contexto, é importante destacar que na América Latina, a incidência de AVC varia de 35 a 183 para cada grupo de 100.000 pessoas. No Brasil essa incidência aumenta de 137 a 168 para 100.000 habitantes. As taxas de incidência são diretamente influenciadas por fatores socioeconômicos, condições e qualidade da atenção primária [4]. Quanto à recorrência, o risco varia de 1 a 4% em 1 mês e 7 a 13% em 1 ano, atingindo quase 40% em 10 anos [5].

Considerado uma emergência médica, o AVC demanda cuidados específicos para o tratamento, os quais são diferentes segundo sua etiologia [6]. Para o AVC isquêmico, o tratamento de primeira escolha inclui as diferentes trombólises, como a intravenosa, a intra-arterial, a mecânica e a combinada (intravenosa e intra-arterial), sendo esta última ainda não recomendada como tratamento de primeira linha no Brasil. Já o tratamento secundário ou conservador inclui o controle de fatores de risco, uso de

antiagregantes, anti-hipertensivos, anticoagulantes e estatinas. Para os casos de AVC hemorrágico, o tratamento é cirúrgico [4,7-9].

Ademais se destaca que a população acometida por um episódio de AVC apresenta inúmeras complicações, de ordem motora (problemas na mobilidade, fraqueza muscular, parestesia, hemiplegia, equilíbrio prejudicado, alterações na marcha), emocional/afetiva (depressão), cognitiva (déficit cognitivo), entre outras, resultantes de alteração na perfusão cerebral [10]. Dentre estas, destacamos as alterações nos membros superiores, que atingem 33% a 70% desses pacientes, pelo seu forte impacto sobre as atividades de vida diária [11-12]. Associado a isso, há o alto risco de re-hospitalização precoce e institucionalização, com consequências adversas em termos de custos socioeconômicos [13].

Frente a isso e as questões clínicas do paciente com AVC, sem respostas, como: 1. "Qual é o potencial de recuperação deste paciente?" e 2. "Qual é a melhor estratégia de reabilitação para esta pessoa, dado seu perfil clínico?", estudo anterior tem evidenciado que o desenvolvimento e implementação de biomarcadores poderá ajudar a resolver essas questões relacionadas ao prognóstico funcional [14].

Biomarcadores são conceituados como "uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a intervenções terapêuticas" [15]. De modo geral, os biomarcadores sanguíneos são os mais utilizados, mas no caso do AVC, também são adicionados os biomarcadores de neuroimagem [15].

A aplicação dos biomarcadores está associada principalmente às avaliações iniciais de eficácia e segurança de intervenções farmacológicas [15]. Contudo, outras aplicações são para detectar e monitorar doenças (por exemplo, glicose para o diabetes mellitus, a troponina para o infarto agudo do miocárdio e a creatinina para a insuficiência renal), fazer o estadiamento e classificação da extensão da doença (por exemplo, concentração de antígeno específico da próstata no sangue usado para refletir a extensão do crescimento tumoral e metástase), servir como indicador do prognóstico da doença, realizar a previsão e monitoramento da resposta clínica a uma intervenção (por exemplo, concentrações de colesterol no sangue para determinação do risco de doença cardíaca), entre outras [15].

Durante os diferentes estágios após o AVC, os biomarcadores obtidos são úteis para fazer previsões precisas de déficits motores, como os relacionados aos membros superiores (MMSS), o que ajudaria no planejamento de um programa de reabilitação adequado e permitiria determinar estratégias terapêuticas otimizadas e com uma alocação de recursos mais eficiente [16-17].

Convém destacar que a reabilitação da pessoa com AVC inclui um esforço sustentado e coordenado de uma grande equipe interdisciplinar, composta por múltiplas disciplinas e especializações (médicos generalistas, neurologistas, fisioterapeutas, enfermeiros, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, psicólogos, nutricionistas, assistentes sociais e outros), a qual deve atuar de forma colaborativa e incluir a participação do paciente, família e rede de apoio (amigos, outros cuidadores, etc.) para alcançar o sucesso [18].

No entanto, faltam evidências conclusivas a respeito de quais biomarcadores de fato se correlacionam ou se associam ao desfecho funcional ou a predição da recuperação dos MMSS e para quais estágios do pós AVC (agudo, subagudo ou crônico), o uso dos biomarcadores apresenta melhores resultados. Logo, faz-se necessário avaliar o estado atual das evidências sobre o uso de biomarcadores para esse fim.

Dessa forma, o objetivo principal deste estudo foi determinar quais biomarcadores têm sido relacionados à funcionalidade do membro superior na fase aguda, subaguda ou crônica de pessoas que sofreram AVC Isquêmico ou Hemorrágico. Os objetivos específicos foram especificar quais biomarcadores são fatores prognósticos independentes para a funcionalidade dos MMSS e caracterizar quais biomarcadores estão associados à funcionalidade dos MMSS.

Métodos

Trata-se de um protocolo de revisão sistemática que foi registrado no PROSPERO (CRD42021274244) e que será relatado seguindo o Preferred Reporting Items for Systematic Review and meta-Analysis Protocols (PRISMA) [19-20] e o instrumento padronizado Quality In Prognosis Studies (QUIPS) de avaliação crítica da Cochrane Methods Prognosis [21-23]. Nenhum paciente ou serviço público ou privado foi envolvido no desenvolvimento deste protocolo.

Uma busca sistemática dos artigos publicados será realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, PubMed PMC, Embase, Web of Science, Scopus, Cinahl e ProQuest. Não haverá corte de tempo para a pesquisa.

Os termos MeSH disponíveis e palavras-chave utilizados na estratégia de busca, serão: Stroke [MeSH] OR "cerebral vascular disorder" OR "cerebrovascular accident" OR "cerebral vascular accident" OR "Cerebrovascular Disorders [MeSH]" AND Biomarkers [MeSH] OR Biomarker OR "blood biomarker" OR "blood biomarkers" OR "serum biomarker" OR "serum biomarkers" OR "plasma biomarker" OR "plasma biomarkers" OR "neurophysiological biomarkers" OR "neurophysiological biomarker" OR

"neuroimaging biomarkers" OR "neuroimaging biomarker" OR "motor biomarker" OR "motor biomarkers" OR "Molecular Biology [MeSH]" OR "Magnetoencephalography [MeSH]" OR "Magnetic Resonance Spectroscopy [MeSH]" OR "Near Infrared Spectroscopy Imaging" OR "Resting state magnetic resonance imaging" OR "Sensory electroencephalography" OR "Transcranial magnetic stimulation [MeSH]" OR "Computed tomography" OR "Evoked Potentials, Motor [MeSH]" OR "Diffusion Tensor Imaging [MeSH]" OR "Diffusion Magnetic Resonance Imaging [MeSH]" OR "Fluid Attenuation Inversion Recovery" OR "Gradient echo and spin echo" OR "Proton density-weighted MRI [MeSH]" OR "Electromyography [MeSH] AND Recovery OR Rehabilitation [MeSH] OR "Recovery of Function [MeSH]" OR "physical recovery" OR "functional recovery" OR "stroke recovery" OR "functional outcome" OR "functional outcomes" OR "motor recovery" OR "motor performance" AND "Upper Extremity [MeSH]"

Também será realizada uma pesquisa manual utilizando as listas de referência dos estudos elegíveis e dos artigos de revisão que forem encontrados. Não haverá restrição de idioma.

Quanto ao tipo de estudos, serão incluídos estudos observacionais que estudem biomarcadores em pacientes que sofreram AVC e, como sequela, apresentaram déficit motor de um ou de ambos os membros superiores. Serão excluídos aqueles que não explicitam os critérios da avaliação dos biomarcadores de forma detalhada.

Quanto ao tipo de participante, serão incluídos estudos com participantes adultos que se encontrem em algum dos estágios da fase aguda, subaguda ou crônica do pós AVC isquêmico ou hemorrágico. Serão excluídos os estudos com pessoas menores de 18 anos e estudos que envolvam somente participantes diagnosticados com ataques isquêmicos transitórios.

Quanto ao tipo de intervenção, serão incluídos estudos com análises de biomarcadores nas diferentes fases de AVC (aguda, subaguda e crônica), estudos que correlacionem ou associem biomarcadores à funcionalidade e estudos que avaliem o biomarcador como preditor de recuperação. Não serão adotados critérios de exclusão para a intervenção.

Quanto ao emprego de comparação, o critério de inclusão adotado será os estudos que separem pacientes de AVC em grupos com níveis de recuperação boa ou ruim, dependendo da classificação das escalas funcionais utilizadas.

O desfecho primário será o resultado do coeficiente de correlação ou associação dos biomarcadores com medidas de função do MS ou o resultado do coeficiente de regressão linear para predição de recuperação do MS por meio de biomarcadores e o desfecho da avaliação feita pelas escalas funcionais. O desfecho secundário será a comparação das medidas alcançadas por meio de cada biomarcador e a

correspondente escala de avaliação funcional escolhida para mensuração da função ou da predição da recuperação do MS.

O processo de seleção e triagem dos estudos será realizado pela utilização do gerenciador de revisão sistemática Rayyan e para identificar artigos duplicados, o gerenciador de referências EndNote Web. A seleção dos artigos será realizada por dois revisores de forma independente, por meio da leitura do título e resumo dos estudos encontrados na busca. Pela análise de título e resumo, será verificado se o estudo atende aos critérios de elegibilidade para que o texto completo possa ser recuperado. Após a seleção de título e resumo, será realizada a leitura dos artigos na íntegra, pelos mesmos revisores para verificarem se os estudos atendem aos critérios de inclusão. Para determinar a inclusão de estudos disponíveis em outras línguas, serão analisados títulos e resumos na língua inglesa.

Estudos elegíveis disponíveis em outras línguas serão traduzidos para o inglês ou português. Artigos recuperados pela busca nas bases de dados, duplicações removidas, estudos incluídos e excluídos serão registrados e apresentados por meio de um fluxograma, de acordo com a recomendação do PRISMA.

A extração dos dados será realizada por dois revisores, de forma independente, por meio de um formulário confeccionado no Microsoft Excel. Será realizado um teste piloto pelos dois pesquisadores, antes do início da coleta. Em situações em que os dois revisores discordarem da elegibilidade de um estudo, um terceiro revisor será consultado. Serão extraídas informações a respeito dos autores, ano de publicação, país, desenho do estudo, tipo e tempo de AVC, tipo de biomarcador e fase do pós AVC em que foi coletado e correlacionado ou associado a medidas de função ou de predição da recuperação do MS, tipo de escala de avaliação e fase em que houve a mensuração dos resultados da função de MS, tipo de teste estatístico utilizado, tamanho da amostra, idade dos participantes e proporção de participantes por sexo.

A qualidade e o risco de viés dos estudos que forem incluídos serão avaliados de forma independente por dois pesquisadores para cada estudo, por meio do uso da Quality In Prognosis Studies (QUIPS) [21-23].

Será realizada uma síntese descritiva dos dados extraídos, com base em dados da população estudada, como características clínicas, tipo de exposição e tipo de resultado. Também, serão sintetizadas de forma descritiva dados de quais biomarcadores foram utilizados pelos estudos e em qual fase, incluindo a comparação dos resultados com as escalas de avaliação funcionais ou de recuperação do MS. Testes de correlação ou associação serão utilizados para realizar estimativas de resultados da função do MS e testes de regressão linear para realizar estimativas de

predição de recuperação do MS. Uma meta-análise só será realizada se existirem grupos homogêneos de participantes e dados suficientes.

Discussão

Esta revisão tem como objetivo determinar o potencial dos biomarcadores na previsão da recuperação funcional dos membros superiores de pessoas acometidas por AVC, independentes da etiologia e do estágio da doença. Realizar-se-á a análise das diferentes relações entre os biomarcadores e as medidas de funcionalidade dos MMSS, mensuradas por escalas de avaliação.

De maneira geral, muitos estudos estão sendo conduzidos, mas eles ainda se mostram insuficientes para prever a recuperação funcional, uma vez que um modelo de predição reprodutível e sensível não foi construído ou alcançado [24-26].

Segundo o conhecimento dos pesquisadores, esta é a primeira revisão sistemática para avaliar o potencial de predição dos biomarcadores para a funcionalidade dos MMSS após o AVC. O resultado desta revisão pode apresentar um modelo clínico validado com base no uso desses marcadores e ajudar os profissionais de saúde a definir um programa de reabilitação mais adequado às reais necessidades desse público.

Conflitos de interesse

Não há conflitos de interesse.

Fontes de financiamento

Os autores informam que não receberam financiamento para essa pesquisa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Carrogi-Vianna D, Garcia-Salazar LF, Russo TL, Lamas JLT; *Coleta de dados:* Carrogi-Vianna D, Oliveira-Kumakura ARS, Garcia-Salazar LF, Lamas JLT; *Análise e interpretação dos dados:* Carrogi-Vianna D, Oliveira-Kumakura ARS, Garcia-Salazar LF, Ribeiro JAM, Russo TL, Lamas JLT; *Análise estatística:* Carrogi-Vianna D, Oliveira-Kumakura ARS, Garcia-Salazar LF, Ribeiro JAM, Lamas JLT; *Redação do manuscrito:* Carrogi-Vianna D; *Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:* Carrogi-Vianna D, Oliveira-Kumakura ARS, Garcia-Salazar LF, Lamas JLT

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. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/s1474-4422(21)00252-0
2. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7609. doi: 10.3390/ijms21207609

3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennet DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014; 383(9913):245-54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4
4. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares. Diretrizes para tratamento do acidente vascular isquêmico – Parte I. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(8):621-629.
5. Bejot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol*. 2016;172(1):59-68. doi: 10.1016/j.neurol.2015.07.013
6. Xianmei M, Xuemei C, Zhihui L, Lanshu Z. Nursing practice in stroke rehabilitation: Perspectives from multi-disciplinary healthcare professionals. *Nurs Health Sci*. 2020;22(1):28-37. doi: 10.1111/nhs.12641
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de rotinas para atenção ao AVC. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 50p.
8. Manners J, Steinberg A, Shutter L. Early management of acute cerebrovascular accident. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:556–60. doi: 10.1097/MCC.0000000000000462
9. Martins SCO, Freitas GR, Pontes-Neto OM, Pieri A, Moro CHC, Jesus PAP, et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment – Part II: Stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(11):885-93. doi: 10.1590/s0004-282x2012001100012
10. López-Espuela F, Pedrera-Zamorano JD, Jiménez-Caballero PE, Ramírez-Moreno JM, Portilla-Cuenca JC, Lavado-García JM, Casado-Naranjo I. Functional status and disability in patients after acute stroke: a longitudinal study. *Am J Crit Care*. 2016;25(2):144–151. doi: 10.4037/ajcc2016215
11. Bakker CD, Massa M, Daffertshofer A, Pasma JW, van Kuijk AA, Kwakkel G, Stregeman DF. The addition of the MEP amplitude of finger extension muscles to clinical predictors of hand function after stroke: a prospective cohort study. *Restor Neurol Neurosci*. 2019;37:445-56. doi: 10.3233/RNN-180890
12. Branco JP, Oliveira S, Sargento-Freitas J, Galego O, Cordeiro G, Cunha L, Gonçalves AF, Pinheiro J. Neuroimaging, serum biomarkers, and patient characteristics as predictors of upper limb functioning 12 weeks after acute stroke: an observational, prospective study. *Top Stroke Rehabil*. 2018;25(8):584–90. doi: 10.1080/10749357.2018.1517491
13. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018;38(2):208–211. doi: 10.1055/s-0038-1649503
14. Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, Stinear CM, Rosso C, Fisher RJ, et al. Biomarkers of stroke recovery: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int J Stroke*. 2017;12(5):480-93. doi: 10.1177/1747493017714176

15. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989
16. Edwardson MA, Zhong X, Fiandaca MS, Federoff HJ, Cheema AK, Dromerick AW. Plasma microRNA markers of upper limb recovery following human stroke. *Sci Rep.* 2018;8:12558. doi: 10.1038/s41598-018-31020-5
17. Mane R, Chew E, Phua KS, Ang KK, Robinson N, Vinod AP, Guan C. Prognostic and Monitory EEG-Biomarkers for BCI Upper-Limb Stroke Rehabilitation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2019;27(8):1654-64. doi: 10.1109/TNSRE.2019.2924742
18. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. On behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016;47(6):e98–e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000989
19. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;349. doi: 10.1136/bmj.g7647
20. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1
21. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 2006;144(6):427-37. doi: 10.7326/0003-4819-144-6-200603210-00010
22. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):280-6. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009
23. Villa BP, Alotaibi S, Brozzi N, Spindler KP, Navia J, Hernandez-Montfort J. Prognostic value of patient-reported outcome measures in adult heart-transplant patients: a systematic review. *J Patient Rep Outcomes.* 2022;6(1):23. doi: 10.1186/s41687-022-00431-4
24. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke.* 2009;40(5):e380-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528752
25. Whiteley W, Tian Y, Jickling GC. Blood biomarkers in stroke: research and clinical practice. *Int J Stroke.* 2012;7(5):435-9. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00784.x

26. Branco JP, Costa JS, Sargento-Freitas J, Oliveira S, Mendes B, Laíns J, Pinheiro J. Neuroimaging and Blood Biomarkers in Functional Prognosis after Stroke. Acta Med Port. 2016;29(11):749-54. doi: 10.20344/amp.7411



Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.