



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD

MARIANA NUNES DANTAS

**INFLUÊNCIA DA TOPOGRAFIA E DO TEMPO DA LESÃO PÓS ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL SOBRE A RESPOSTA DA VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE A MANOBRA POSTURAL ATIVA.**

RIO DE JANEIRO
Novembro de 2018.

MARIANA NUNES DANTAS

INFLUÊNCIA DA TOPOGRAFIA E DO TEMPO DA LESÃO PÓS ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL SOBRE A RESPOSTA DA VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE A MANOBRA POSTURAL ATIVA.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Cardiologia, Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências Cardiovasculares.

Orientador: Prof. Dr. Michel Silva Reis

Pesquisa realizada no Grupo de Pesquisa em Avaliação e Intervenção
Cardiorrespiratória (GECARE) / Universidade Federal do Rio de Janeiro

RIO DE JANEIRO

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Dantas, Mariana Nunes

Influência da topografia e do tempo da lesão pós acidente vascular cerebral sobre a resposta da variabilidade da frequência cardíaca durante a manobra postural ativa / Mariana Nunes Dantas. Rio de Janeiro. UFRJ / Faculdade de Medicina; Instituto do Coração Edson Saad, 2018.

54 f. ; 31cm.

Orientador, Michel Silva Reis

Referências Bibliográficas: f. 46-50

1. VFC; 2. Topografia da lesão; 3. Transição postural; 4. AVC – Dissertação. I. Reis, Michel Silva. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina; Instituto Edson Saad, Programa de Pós-Graduação.

MARIANA NUNES DANTAS

**INFLUÊNCIA DA TOPOGRAFIA E DO TEMPO DA LESÃO PÓS ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL SOBRE A RESPOSTA DA VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA DURANTE A MANOBRA POSTURAL ATIVA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Cardiologia, Instituto do Coração Edson Saad, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em _____ de _____ de 2018.

Presidente, Prof^o.Dr.Tiago Arruda Sanchez
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^a.Dr^a. Alessandra Choqueta de Toledo Arruda
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^a.Dr^a. Jocelene de Fátima Landgraf
Universidade Federal do Rio de Janeiro

DEDICATÓRIA.

Dedico este trabalho a Israel e Ana Cláudia, meus pais que sempre estiveram ao meu lado e me impulsionaram ao estudo e buscar o melhor para minha vida; À Maria Luiza, minha linda irmã que está presente em todos os momentos me apoiando e me dando o suporte que só ela sabe dar; A toda minha família e amigos que estiveram ao meu lado e me apoiaram; Ao meu parceiro e amor, Igor, por entender minha ausência nesse período e estar ao meu lado me apoiando incondicionalmente. Dedico também a Deus, pois sem ele e minha fé nele nada teria acontecido.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus todas as manhãs quando acordo pela vida que tenho, pelas oportunidades e experiências que só ele me permite passar e obter aprendizados incríveis. Obrigada por estar comigo, iluminar meu caminho, me permitir conhecer pessoas maravilhosas e sempre sussurrar em meu ouvido a escolha certa.

Agradeço aos meus pais, Ana Claudia e Israel, e a minha irmã, Maria Luiza, por estarem ao meu lado independente de qualquer coisa. Obrigado pelo amor, atenção e paciência nesses últimos anos. Nada disso faria sentido se não fossem vocês ao meu lado. Vocês são incríveis, meu amor é incondicional aos três.

Aos meus avós, tios e primos, agradeço de coração a torcida e incentivo de sempre, vocês são a melhor família do mundo. Desculpe as ausências nos almoços em família, nos finais de semana na “casinha” e todas as vezes que não respondi a tempos as mensagens, eu garanto que foi por uma boa causa.

Agradeço também aos meus amores tão especiais, Igor, meu namorado, e John, meu filho dog, por suportarem minha ausência sem questionar, me aguentarem nos momentos de muito estresse e ainda sim estarem presentes com muito amor, carinhos e “lambeijo”. Amo vocês com todo meu coração.

Agradeço aos meus amigos, pela amizade sincera, por se fazerem presente mesmo eu estando tão distante e não deixarem de acreditar em mim. Obrigada pelas descontrações, pelas comidinhas e pela força de sempre. Vocês são maravilhosos.

Ao meu Orientador, Michel, agradeço imensamente a oportunidade de me deixar fazer parte de seu “filho”, GECARE. Eu sei o quanto você ama e batalhou por cada conquista no grupo e para o grupo. Sinto-me honrada por poder fazer parte dele. Obrigada pela compreensão de sempre, carinho, cuidado e amor que tem por todos nós. Obrigado pelo carinho com meus pais, isso não tem preço. A você sou eternamente grata.

Agradeço a todos os amigos que fiz no GECARE e dedico esse trabalho a vocês também, por fazerem parte da minha formação acadêmica, profissional e desse trabalho. Todos vocês são um exemplo pra mim.

Aos voluntários, o meu MUITO OBRIGADA, sem vocês esse estudo não existiria.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Folheto embrionário em formação	18
Figura 2.	Neurulação: desenvolvimento da crista neural, do sulco e do tubo neural	19
Figura 3.	Subdivisões do encéfalo primitivo: passagem da fase de três vesículas para a de cinco	20
Figura 4.	Divisão encefálica	21
Figura 5.	Divisão encefálica 2	21
Figura 6.	Divisão dos lobos cerebrais.	23
Figura 7.	Representação de um AVC isquêmico e de um AVC hemorrágico.	25
Figura 8.	Interação do comando central e a percepção de esfroço.	27
Figura 9.	Ligações neuronais do SNA.	29
Figura 10.	Traçado eletrocardiográfico representando os intervalos R-R.	30
Figura 11.	Análise espectral pela transformada Rápida de Fourier	32
Figura 12.	Plot de Poincaré	33
Figura 13.	Fluxograma de triagem dos pacientes.	38
Figura 14.	Comportamento das bandas de frequência analisadas pela Transformada Rápida de Fourier	42

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1.	Características gerais dos voluntários estudados	39
Tabela 2.	VFC dos pacientes com mais e menos de 5 anos de lesão	40
Tabela 3.	VFC dos pacientes com mais e menos de 5 anos de lesão	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC	Acidente vascular cerebral
AF	Componentes de Alta frequência
BF	Componentes de Baixa frequência
DCV	Doença Cardiovascular
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
GE CARE	Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IMC	Índice de massa corpórea
iRR	Intervalo R-R
MBF	Muita baixa frequência
ms	Milissegundos
NN50	Número de intervalos RR, com diferença entre eles > 50
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
pNN50	NN50 dividido pelo número de intervalos RR
Razão BF/AF	Razão baixa frequência/alta frequência
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo.
SBDCV	Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares
SDNN	Desvio padrão de todos os iRR normais gravados em um intervalo de tempo
SD1	Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento
SD2	Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a VFC em registros de longa duração
SNA	Sistema nervoso autônomo

TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UBF	Ultra baixa frequência
un	Unidades normalizadas
UFRJ	Universidade federal do Rio de Janeiro
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
SNA	Sistema nervoso autonômico

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÃO	7
LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
RESUMO	13
ABSTRACT	14
1. INTRODUÇÃO	15
2. ESTUDO DA ARTE	18
2.1. Anatomia cerebral	18
2.1.1. Formação Neural	18
2.1.2. Encéfalo	20
2.2. Acidente vascular cerebral – AVC	23
2.2.1. Epidemiologia	23
2.2.2. Etiologia e Fisiopatologia	24
2.2.3. Diagnóstico e Tratamento	25
2.3 Eixo cérebro-coração	26
2.4 Modulação autonômica cardíaca	28
2.4.1. Variabilidade da frequência cardíaca - VFC	30
2.4.2. Métodos de captação do sinal da VFC	31
2.4.3. Método de análise da VFC	31
2.4.4. Métodos lineares no domínio do tempo	31
2.4.5. Métodos lineares no domínio da frequência	32
2.4.6. Métodos não lineares	32
2.5 Modulação autonômica da FC e AVC	33
3. OBJETIVO GERAL	34
3.1. Objetivos específicos	34
4. HIPÓTESE	35
5. JUSTIFICATIVA	35
6. MATERIAL E MÉTODOS	35
6.1. Desenho do estudo	35
6.2. Amostra	35
6.3. Procedimento experimental	35
6.4. Análise dos dados	36

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
8. RESULTADOS	37
8.1. Características básicas	37
8.2. Tempo de lesão dos indivíduos	39
8.3. Lateralidade da lesão dos indivíduos	40
9. DISCUSSÃO	42
9.1. Tempo de lesão	42
9.2. Lateralidade da lesão	43
9.3. Funcionalidade	44
10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	45
11. CONCLUSÃO	45
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
APÊNDICE	51

RESUMO

Influência da topografia e do tempo da lesão pós acidente vascular cerebral sobre a resposta da variabilidade da frequência cardíaca durante a manobra postural ativa.

Mariana Nunes Dantas

Resumo da dissertação submetida à Banca Examinadora de qualificação no Programa de Pós Graduação Stricto Sensu da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Introdução: O acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de incapacidade persistente em todos os países ocidentais. Diversos estudos evidenciam prejuízos na regulação autonômica cardiovascular após o AVC, que resulta em pior prognóstico da doença, maiores chances de infarto agudo do miocárdio e morte súbita na fase aguda. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem se mostrado uma estratégia de baixo custo e não invasiva de avaliação da modulação autonômica cardíaca. **Objetivo:** Avaliar a influência do tempo de lesão e hemisfério cerebral acometido pós AVC sobre comportamento da VFC na mudança postural ativa. **Métodos:** Foram recrutados 19 pacientes, submetidos à coleta da frequência cardíaca (FC), pelo cardiófrequencímetro, em repouso nas condições: (i) 10 min na posição supina; e (ii) 10 min na posição sentada. Os dados foram analisados no domínio do tempo pelos índices: média da FC e dos intervalos R-R e rMSSD. A análise no domínio da frequência foi realizada a partir das bandas de alta frequência (AF), bandas de baixa frequência (BF), e razão entre as bandas de baixa frequência e alta frequência (BF/AF). Os métodos não lineares foram analisados através de SD1 e SD2, todos em unidades normalizadas. Nas análises, utilizou-se o teste *ANOVA Two-Way e Tukey* para comparações entre as posturas, tempo de lesão e topografia dos pacientes com nível de significância estabelecido de $p < 0.05$. Após a análise, o estudo foi dividido em duas etapas, pacientes com mais de 5 anos de lesão e menos de 5 anos de lesão, e lesão acometida no hemisfério direito e esquerdo. **Resultados:** Quando comparamos menos de 5 anos de lesão e mais de 5 anos de lesão, não foram observadas alterações significativas. Na comparação entre os hemisférios direito e esquerdo, foi observado diferença em LF un 60.4 (45-71.7) vs 40 (34-48), HF un 39.5 (28-54) vs 59 (51-65.9), LF/HF un 2 ± 2.9 vs 0.7 ± 0.3 , respectivamente. No domínio do tempo e no método não linear, não foram observadas diferença estatística. **Conclusão:** Pacientes que sofreram AVC apresentam prejuízo na modulação autonômica, principalmente aqueles que tiveram o hemisfério direito acometido. **Palavras-chave:** AVC; hemisférios cerebrais, Variabilidade da frequência cardíaca; VFC.

ABSTRACT

Influence of post-stroke injury time and topography over heart rate variability response during active postural maneuver

Mariana Nunes Dantas

Background: Stroke represents the main cause of persistent incapacity in all western countries. Several studies have evidenced autonomic impairment after stroke, which results in worse prognosis, increased risk of acute myocardial infarction and sudden death in acute phase. Heart rate variability (HRV) analysis is a low cost and non-invasive method to evaluate cardiac autonomic modulation. Therefore, the aim of this study is to evaluate the cerebral hemisphere injured after stroke and the influence of post-stroke injury time over heart rate variability during active postural maneuver. **Methods:** by using a cardio frequency meter during 10 minutes in the supine position and 10 minutes in the sitting position, nineteen (19) patients at rest had their heart rate (HR) recorded. Data were analyzed by the following time indexes: HR mean and R-R intervals; standard deviation (SDNN) of normal R-R intervals; root-mean square differences (rMSSD) of successive R-R intervals. Frequency was analyzed according to high frequency (HF) and low frequency (LF) bands, and LF/HF ratio. In addition, Poincaré plot was used as a non-linear method of analysis, where SD1 represents an instantaneous HRV index, SD2 represents a global HRV index, and all variables were normalised. Statistical analysis included ANOVA two-way and Tukey tests for postural comparison, injury time and topography of patients with significance level established as $p < 0.05$. After analysis, volunteers were split into two groups based on the following features: post-stroke time (more and less than five years of injury) and topography (right and left hemisphere injured). **Results:** At topography analysis, significant differences were observed at frequency variables, but not at time variables or non-linear methods. Patients with right hemisphere injured had higher LF/HF ratio (2 ± 2.9 ; 0.7 ± 0.3) than patients with left hemisphere injured (LF nu = 60.4, 45-71.7; 40, 34-48 and HF nu = 39.5, 28-54; 59, 51-65.9). Comparison between post-stroke injury times of the two groups were not statistically significant. **Conclusion:** Based on the HRV analysis during postural active maneuver, this study suggests a possible autonomic impairment in stroke patients, mostly at right hemisphere injured ones, regardless post-stroke injury time. **Key words:** Stroke; Heart rate variability; Brain injuries; cerebral hemisphere.

1 Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a maior causa de incapacidade e morte mundial¹, com o impacto mais acentuado em países da América Latina mesmo com o avanço do desenvolvimento^{1,2}. Acredita-se que o índice de mortalidade nesses países irá aumentar em 145% até 2020² em comparação com países desenvolvidos como Canadá e Estados Unidos.¹

Dentre as DCV, o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) são as duas principais causas de mortalidade global.¹⁻³ Segundo a *World Stroke Organization*⁴, um em cada seis indivíduos no mundo terá ao menos um AVC ao longo da vida. Atualmente, dois terços de todas as mortes por AVC ocorrem em países em desenvolvimento, podendo ser atribuído a combinações de fatores de riscos, como hábitos alimentares inadequados, obesidade, hipertensão arterial, sedentarismo, uso de tabaco e ingestão de álcool.¹

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define AVC como um evento agudo que se manifesta principalmente por um bloqueio do fluxo sanguíneo, dificultando o suprimento de oxigênio e substratos para o cérebro, denominado como um evento isquêmico, ou por uma hemorragia dentro ou em torno das estruturas do sistema nervoso central a partir de coágulos de sangue, considerado um evento hemorrágico. Esse comprometimento neurológico ocorre de forma súbita, com sintomas que podem persistir por além de 24 horas do evento ou levar ao óbito.⁴ Sequelas de ordem física, sensorial e cognitiva, são os principais acometimentos esperado após um evento, levando a uma piora funcional a esses indivíduos.⁵

Estimou-se 2.231.000 pessoas com AVC no mundo e 568.000 com incapacidade grave no Brasil em 2013.⁶ Aproximadamente 87% dos casos de AVC são de origem isquêmica e 13% de origem hemorrágica; e dentre as hemorrágicas, 10% são hemorragias intraparenquimatosas e 3% são hemorragias subaracnóideas.⁷ Apesar da prevalência de números de casos de AVC isquêmico, é o AVC hemorrágico que apresenta a maior severidade e atinge comumente a população mais jovem⁸. Tambara et al. em 2006⁸, observou que o AVC hemorrágico decorre por malformações arteriovenosas, ruptura de aneurisma, hipertensão arterial não controlada e mal controladas, ou por influência de medicações como anticoagulantes e anfetamina.

O grau de déficit motor e deficiência cognitiva após um evento vão depender exclusivamente da localização da lesão, da gravidade, da extensão do AVC e do tempo até a intervenção⁹. Negligência unilateral, desvio de comissura labial, afasia, alterações emocionais e de autoconsciência, déficit na aquisição de conhecimento imediato e planejamento são os principais sintomas observados no momento do evento.⁷⁻⁹

Em 1861, com a descoberta do médico Pierre Broca, foi observado que indivíduos com lesão em hemisfério esquerdo apresentavam impossibilidade de articular a linguagem, até então denominado “afasia de Broca”, em comparação com indivíduos com lesão à direita e na mesma localização. Esse achado permitiu comprovar claramente a importância da lateralidade e da dominância do hemisfério cerebral na função cognitiva de indivíduos que tiveram AVC, ou tivessem outras doenças que afetavam o cérebro. Em seguida, em 1870 outros pesquisadores como Carl Wernicke e Joseph Jules Dejerine evoluíram nas descobertas baseadas no estudo de Broca, e observaram que lesões em uma parte do lobo temporal poderia causar afasia sensorial; ou lesões em lobo parietal tornaria o indivíduo incapaz de entender a linguagem escrita¹⁰. Todos esses conceitos foram motivados pela ideia do médico Franz Joseph que em 1796 representou o cérebro de forma esquemática em que cada divisão havia uma função particular, basicamente divididas em afetivas e intelectuais.

Já 2000, Caldas¹¹ e outros autores da época¹², levantavam a ideia que os hemisférios cerebrais apresentavam funções distintas e não que um hemisfério era dominante sobre o outro, tornando mais clara suas funções. Assim, lesões à direita apresentavam relação com a negligência do espaço, consciência corporal e comprometimento visuomotor¹³, estando ligado diretamente com uma menor recuperação da independência funcional¹⁴ e déficit no controle motor, distúrbios na linguagem, apraxias, dificuldade em realizar atividades que requerem mais planejamento e um pior desempenho nas atividades de vida diária estão intimamente ligadas com lesões à esquerda^{13,15}.

Tokgözoglu (1999)¹⁷ e Colivichi (2004)¹⁶, estudaram a influência do hemisfério cerebral sob a função cardíaca de indivíduos e sugeriram que a região insular, especialmente à direita, exerce papel importante no controle simpato-vagal^{16,17}.

Essa ligação se dá pela relação com outras áreas reguladoras do sistema nervoso autônomo¹⁸, assim como diversas áreas corticais e subcorticais podem estar envolvidas na regulação autonômica cardíaca. Curiosamente, outros autores como Whiting (2011)¹⁹ e Meyer (2015)²⁰ demonstraram a influência do AVC na funcionalidade dos indivíduos, no tempo de

lesão e nos preditores de sobrevida em cinco anos pós o evento^{19,20} e foi possível observar que indivíduos com cinco anos após o AVC apresentaram a mesma capacidade funcional e qualidade motora de indivíduos com 2 meses de lesão²⁰, questionando então tratamentos e a funcionalidade após o evento.

Além do comprometimento funcional pelas sequelas motoras, grande maioria dos sobreviventes desenvolvem comorbidades cardíacas e alterações na função autonômica, conseqüentemente complicando o prognóstico da doença e contribuindo para maior risco cardiovascular e óbito antecipado^{7, 21-23}. Entender o mecanismo regulador cardiovascular após uma lesão cerebral grave, como o AVC, onde é comumente encontrado na população de todo o mundo, nos auxilia na compreensão do eixo cérebro-coração.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC), por exemplo, tem sido utilizada para avaliar a disfunção autonômica e mostra-se capaz de identificar manifestações associadas ao sistema nervoso autônomo (SNA), através das oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, uma vez que estas estão associadas à influência do sistema nervoso autônomo sobre o nodo sinusal²⁴, além de ser relacionada como preditor independente de 1 ano de mortalidade em pacientes após o primeiro AVC isquêmico¹⁷.

O grau de acometimento da função autonômica cardiovascular pode ter influência de diversas variáveis, como o subtipo de isquemia¹⁷ e a área cerebral acometida¹⁸. Esse desequilíbrio simpátovagal mostra-se presente tanto na fase aguda quanto na fase crônica do AVC independentemente da recuperação funcional do indivíduo²⁵.

Compreender o desenvolvimento da doença e sua influência, sendo observado pela VFC, nos permite auxiliar no manejo clínico, podendo ser um preditor de morbidade e mortalidade além de auxiliar no tratamento fisioterapêutico, colaborando com um melhor controle autonômico, diminuição dos sintomas motores apresentados pela doença e melhora da qualidade de vida e das atividades de vida diárias desses pacientes^{21,22}.

A influência do AVC na funcionalidade, no tempo de lesão e nos preditores de sobrevida em cinco anos após o evento, vem sendo destacado na literatura e questionado sobre a semelhança no desempenho funcional e motor antes e depois de 5 anos de lesão, na busca de respostas através da VFC de identificar antecipadamente os prejuízos no planejamento motor desses indivíduos²⁰.

Diante disso, o presente estudo foi elaborado com o objetivo identificar, através da análise da variabilidade da frequência cardíaca, a relação entre o hemisfério cerebral acometido, tempo de lesão e a resposta da modulação autonômica cardiovascular, observando o impacto nesse grupo de indivíduos.

2 Estudo da Arte

2.1 Anatomia cerebral

2.1.1 Formação Neural

O desenvolvimento embrionário do sistema nervoso nos permite entender diversos aspectos da anatomia, sua origem e nomenclatura utilizada ao denominar estruturas do encéfalo.

Ectoderma, mesoderma e endoderma são os três tipos de folheto embrionário que surgem simultaneamente durante o processo de gastrulação. E dos três folhetos embrionários, é o ectoderma responsável pela origem do sistema nervoso. Por estar localizado na camada mais externa, o ectoderma favorece ao sistema nervoso sua função primária: comunicação do homem com o meio²⁶ (Figura.1). Aproximadamente no 20º dia de gestação ocorre a formação da placa neural por um espessamento do ectoderma para que em seguida, através da indução da notocorda implantada na parede abdominal do embrião, ocorra a formação e desenvolvimento do tubo neural²⁶.

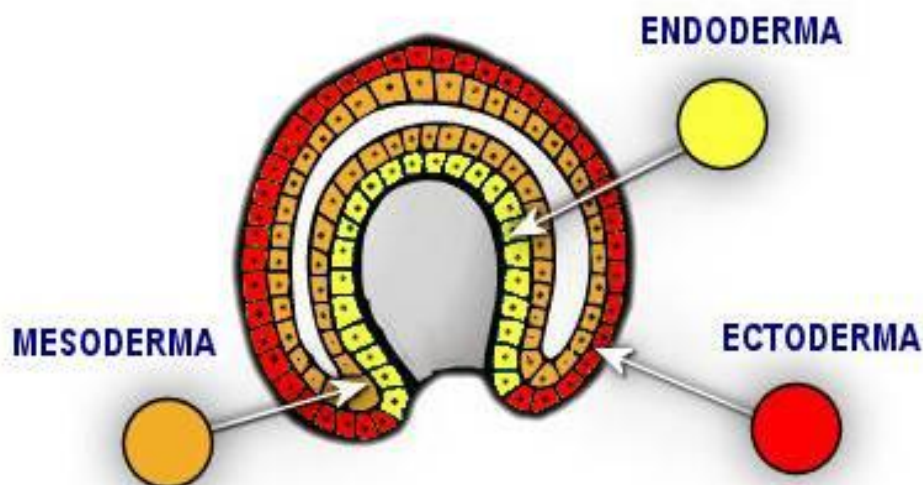


Figura 1. Folheto embrionário em formação. (Fonte: GOOGLE, 2018).

Após a formação do tubo neural, o ectoderma adota um mecanismo de isolamento do tubo, de forma a se fechar em torno dele. E esse encontro das duas extremidades denominado de goteira neural, dará origem à crista neural através do desenvolvimento de células de forma longitudinal em cada lado do ectoderma²⁶ (Figura 2.). Essas duas principais estruturas darão futuramente origem a elementos do sistema nervoso central (tubo neural) e sistema nervoso periférico (crista neural).²⁶

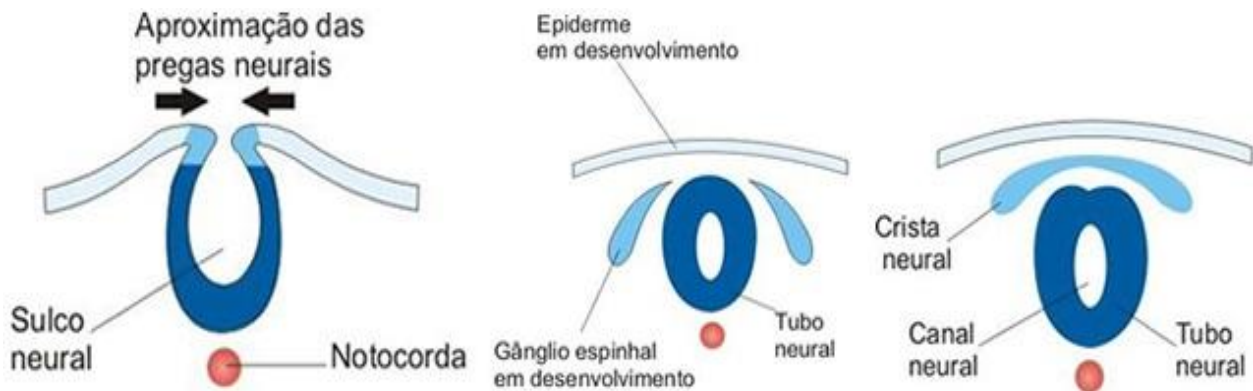


Figura 2. Neurulação: desenvolvimento da crista neural, do sulco e do tubo neural. (Fonte: Google, 2018)

Após a formação da crista neural, elas irão se dividir em gânglios espinhais, localizados na raiz dorsal dos nervos espinhais para darem origem aos neurônios sensitivos, sistema nervoso autonômico (viscerais), além das meninges, dura-máter e aracnoide. Já no tubo neural onde o processo ocorre de forma mais lenta, grupos de neurônios responsáveis pela sensibilidade e motricidade serão formados na medula e no tronco encefálico²⁶. Algumas dilatações ocorrem durante a formação do tubo neural de modo a alterar seu calibre. A distribuição crânio caudal mantém a uniformidade no calibre somente na parte caudal, onde se dará a estrutura da medula do adulto e que no momento protege a medula primitiva do embrião. Na estrutura cranial, alterações no calibre do tubo serão percebidas e aceitas para darem origem ao encéfalo primitivo ou arquencéfalo e que futuramente tornam-se o encéfalo adulto²⁶.

Modificações estruturais são esperadas após a dilatação do tubo neural, que inicialmente formam as vesículas encefálicas primitivas no arquencéfalo, denominadas de prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo e com o passar do desenvolvimento vão formar novas estruturas como telencéfalo, diencéfalo, metencéfalo e mielencéfalo²⁶ (Figura 3).

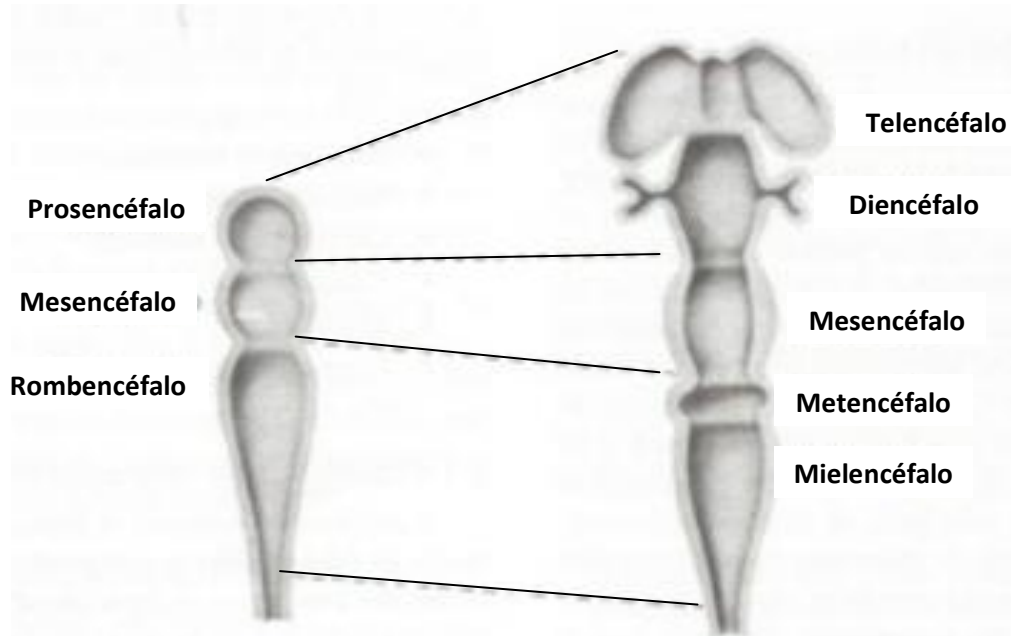


Figura 3. Subdivisões do encéfalo primitivo: passagem da fase de três vesículas para a de cinco. (Fonte: Adaptada MACHADO & HAERTEL, 2013)

Com o crescimento exacerbado das vesículas telencefálicas, ocorre o surgimento dos hemisférios cerebrais e escondem quase que por completo o diencefalo. A luz da medula primitiva irá formar o estreito canal medular. O IV ventrículo e III ventrículo surgirão com a dilatação do rombencéfalo, diencefalo e telencéfalo respectivamente. O mesencéfalo irá constituir o aqueduto cerebral que une os ventrículos e todas as cavidades serão envoltas por um epitélio cuboidal chamado epêndima e será responsável pela produção do líquido, exceto o canal central da medula²⁶.

2.1.2 Encéfalo

O Encéfalo, que é parte do sistema nervoso central, está localizado na caixa craniana e é subdividido em 3 porções: cérebro, cerebelo e tronco encefálico (Figura 4.). O cérebro constitui cerca de 80% da massa total do encéfalo e é considerada a maior e mais evidente estrutura. Dividido em dois hemisférios cerebrais: hemisfério direito e hemisfério esquerdo, e sua interligação se dará pelo corpo caloso na parte inferior da fissura inter hemisférica^{26,27}. Esses hemisférios possuem camadas externas e internas de substância cinzenta e substância branca respectivamente²⁷.

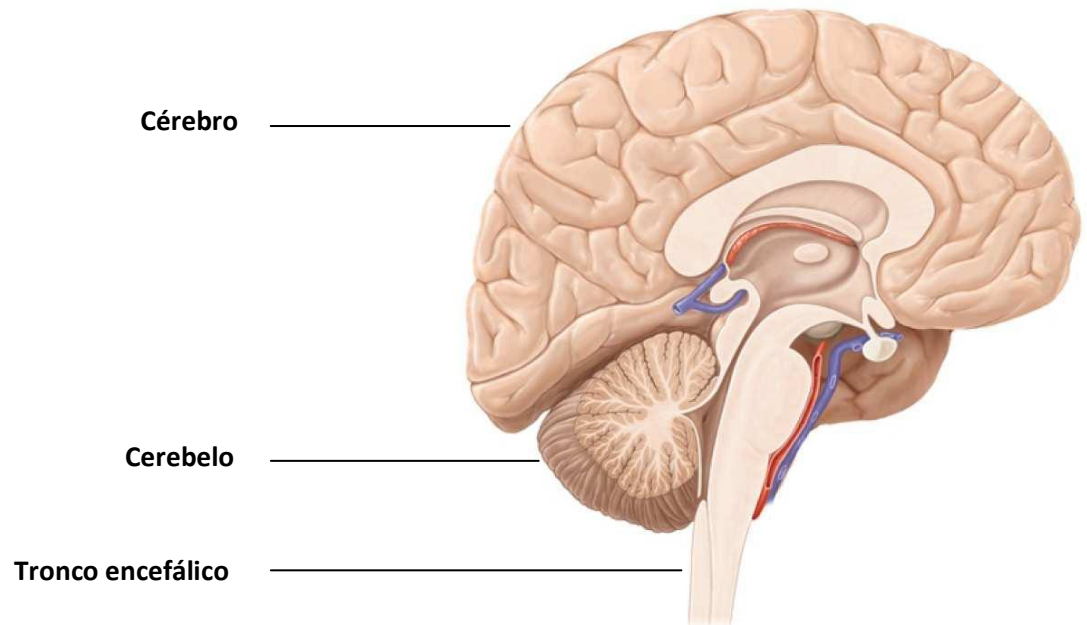


Figura 4. Divisão encefálica. (Fonte: Adaptada, Google, 2018.)

A camada cinzenta conhecida como córtex cerebral, está localizada em todo o cérebro de forma externa e contém os corpos celulares dos neurônios. Na região mais interna, abaixo do córtex cerebral, encontra-se a substância branca encontrada em abundância e que contém os dendritos e os feixes dos axônios dando a aparência esbranquiçada²⁷ (Figura 5.).

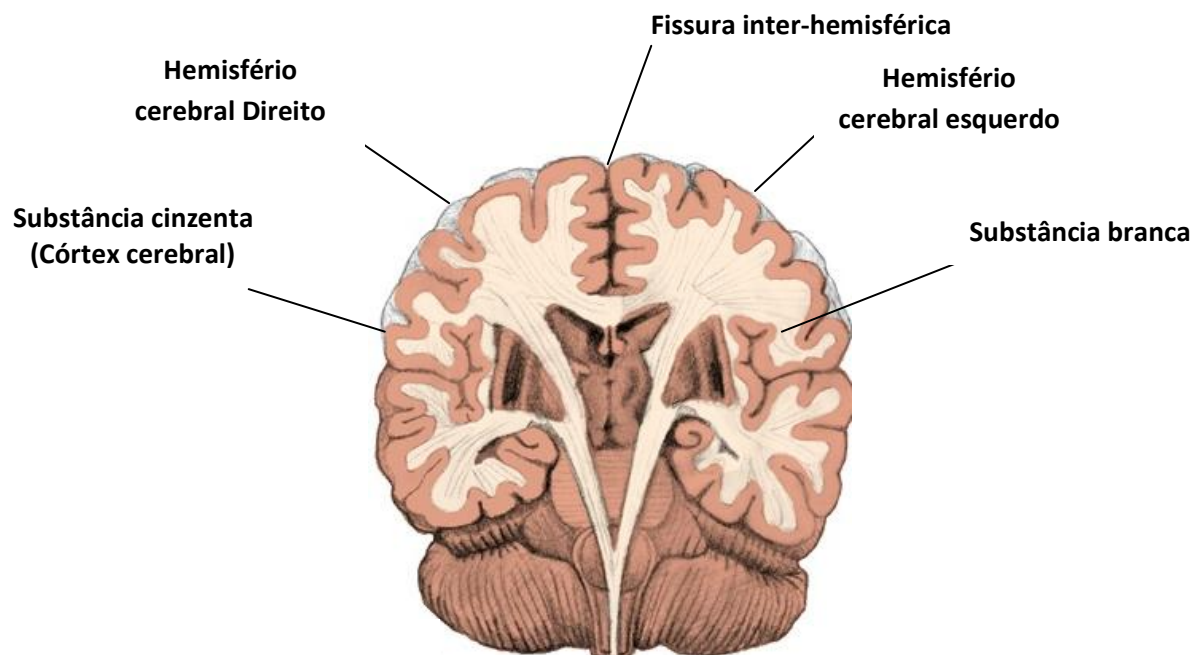


Figura 5. Divisão encefálica 2. (Fonte: Adaptada, Google, 2018.)

Os hemisférios cerebrais direito e esquerdo não se apresentam iguais em algumas funções. Apesar de apresentarem projeções semelhantes, cada hemisfério possui sua especificidade e dominância específica sobre o outro. E ao controlar a musculatura esquelética, as linhas de comando se cruzam tornando o hemisfério direito responsável pelo controle do corpo ao lado esquerdo e o hemisfério esquerdo responsável pelo comando do lado contralateral do corpo, ou seja, o lado direito. E assim, a dominância cerebral se dá pela preferência da utilização das mãos do indivíduo que comumente é o hemisfério esquerdo. O hemisfério direito é responsável pela interpretação das imagens e das noções de espaço, já o esquerdo fica responsável por controlar a linguagem e a fala dos indivíduos²⁸.

Os hemisférios cerebrais são divididos em quatro lobos cerebrais: lobo frontal, lobo temporal, lobo parietal e lobo occipital. Cada lobo possui uma função específica para receber, reconhecer e interpretar a informação.

O lobo frontal, localizado na região anterior do cérebro, é responsável pelo planejamento motor a ação do movimento, nele estão presentes o córtex motor que coordena a motricidade voluntária e o córtex pré-frontal responsável pela sequência de movimentos que serão executados juntamente com a qualidade do movimento, além de estar intimamente ligado com pensamentos abstratos e criativos, emocional e atenção seletiva²⁷. O lobo occipital localizado posteriormente e inferior do cérebro é responsável pelo processamento de informações de estímulos visuais, por isso estando presente nele o córtex visual. O lobo temporal, localizado nas laterais, é responsável por processar estímulos auditivos. Assim como o lobo occipital, o lobo temporal processa as informações por associação, sendo necessária passar por uma área primaria que envia a resposta a uma área secundária e interage com outras regiões do cérebro permitindo a execução da função para o indivíduo. E por último o lobo parietal, localizado no topo do cérebro e subdividido em anterior e posterior. Essa região é responsável pela resposta sensitiva. Na porção anterior, o córtex somatossensorial é responsável pela percepção das sensações como frio, dor, tato ou qualquer sensação vinda do ambiente externo e que entre em contato com o corpo. Na porção posterior recebida pela porção anterior será analisada e interpretada^{27,28} (Figura 6).

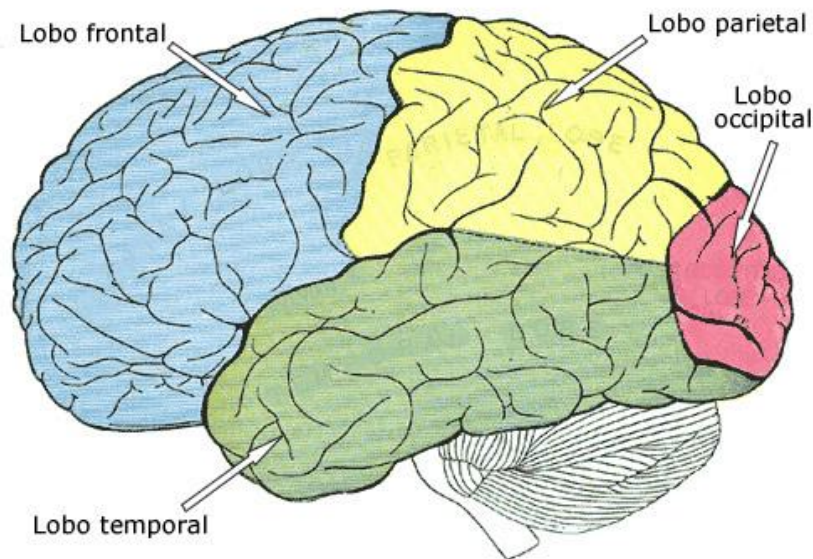


Figura 6. Divisão dos lobos cerebrais. (Fonte:Google, 2018.)

O cerebelo, localizado dorsalmente ao bulbo e a ponte e proveniente do metencéfalo, determina funções involuntárias e inconscientes ao corpo. Separado do lobo occipital pela tenda do cerebelo, o mesmo se liga ao bulbo e medula pelo pedúnculo cerebelar. Suas principais funções são a manutenção da postura, coordenação dos movimentos, aprendizado motor e seus ajustes finos além da cognição^{26,28}.

Localizado ventralmente ao cérebro é possível encontramos o tronco encefálico, que se divide em: mesencéfalo, responsável pelo controle dos movimentos oculares, ponte, que controla o sistema respiratório, urinário, vestibular e também movimentos oculares e o bulbo responsável pelo controle respiratório, cardio-vascular e reflexos de tronco. Além dessas divisões o tronco encefálico também faz conexão com 10 dos 12 pares de nervos cranianos^{28,29}.

2.2 Acidente vascular cerebral – AVC

2.2.1 Epidemiologia

O AVC é uma das maiores causas de morte e incapacidade no mundo, deixando o Brasil em quarto lugar na taxa de mortalidade entre os países da América Latina e Caribe segundo a OMS. Sua incidência é maior após os 65 anos, com piora progressiva a cada década. No Brasil 10% dos óbitos em adulto são pelo AVC e 10% das internações na rede pública de saúde brasileira nos últimos anos ocorrem também pelo mesmo motivo^{30,31}.

Sendo classificado em isquêmico e hemorrágico, o AVC isquêmico representa cerca de 85% dos casos no Brasil. Um estudo nacional prospectivo observou uma incidência de 108 casos por 100 mil habitantes no Brasil³² e 16 milhões de casos no mundo a cada ano, sendo seis milhões desses levados ao óbito^{31,32}. Segundo a SBDCV, aproximadamente 70% dos brasileiros que sofreram um AVC não retornam ao trabalho ou atividades que realizavam antes do evento, devido sequelas; e aproximadamente 50% desses indivíduos, necessitam de auxílio de outras pessoas em seus dias.

2.2.2 Etiologia e Fisiopatologia

O AVC isquêmico e o AVC hemorrágico apresentam manifestações clínicas semelhantes, como principais características déficits neurológicos bem como diminuição de força e sensibilidade contralateral, afasia, apraxia, ataxia, disartria e em alguns casos, perda da consciência ou alteração da mesma e confusão^{31,33}.

No AVC isquêmico, a oclusão ou diminuição da irrigação de um vaso cerebral leva em poucos minutos a morte neuronal no centro da região infartada. Entretanto, em torno desse centro, tecidos cerebrais afetados encontram-se funcionantes e perfundidos por vasos colaterais³³ (Figura 7.).

Diversas causas podem levar um indivíduo a sofrer um AVC isquêmico. No Brasil em torno de 20% dos casos são causados por êmbolos cardiogênicos associados à fibrilação atrial intermitente^{30,34}. Entre as causas mais comuns no Brasil e no mundo podemos identificar:

- Lesões ateroscleróticas e aterotrombóticas de grandes vasos cerebrais, causando uma hipoperfusão;
- Embolia sistêmica por origem cardíaca como: próteses valvulares, fibrilação atrial, trombos cardíacos, cardiomiopatia dilatada, infarto do miocárdio recente ou shunts intracardíacos;
- Lipohialinólise dos pequenos vasos cerebrais^{9,33}.

O AVC hemorrágico, presente em 20% dos casos de AVC, ocorre pela ruptura de um vaso sanguíneo intracraniano, gerando o extravasamento de sangue no parênquima nervoso e conseqüentemente uma irritação na região, devido uma maior pressão exercida pelo coágulo sanguíneo no tecido, criando uma degeneração no local afetado e perda da função cerebral da região³⁵ (Figura 7).

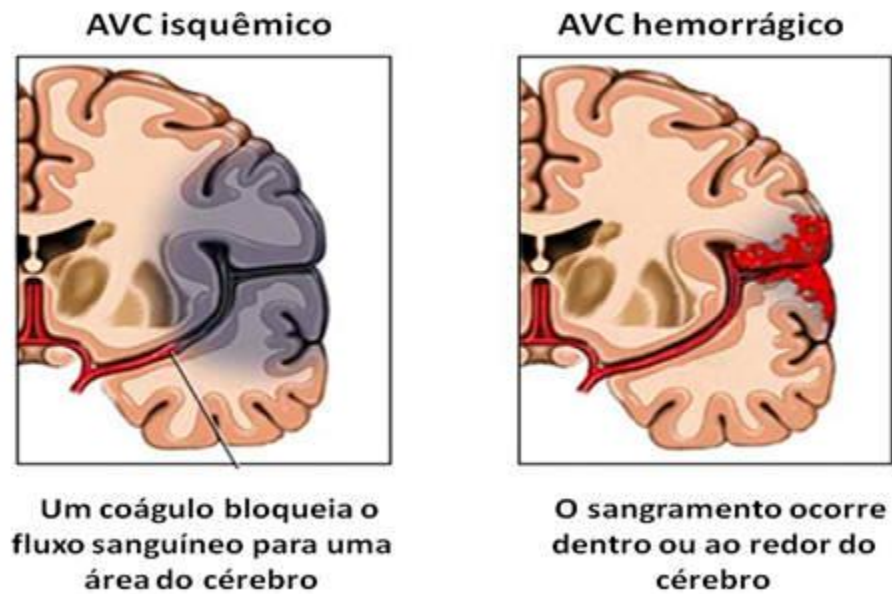


Figura 7. Representação de um AVC isquêmico e de um AVC hemorrágico.
(Fonte: Sociedade Brasileira de doenças cerebrovasculares – SBDCV, 2018.)

O AVC hemorrágico pode ser subdividido em dois tipos: hemorragia intraparenquimatosa, geralmente provocado pela hipertensão arterial descontrolada ou não tratada; ou hemorragia subaracnoidea, de origem provável congênita³⁵.

2.2.3 Diagnóstico e tratamento

O AVC é uma doença tempo-dependente, quanto mais rápido o indivíduo receber o tratamento, maiores são as chances de recuperação completa, dependendo do tipo de lesão. Saber identificar sinais e sintomas de alerta como: perda súbita de força ou formigamento de um lado do corpo – face e/ou membro superior e/ou membro inferior; dificuldade súbita de falar ou compreender; perda visual em um ou ambos os olhos; tontura, perda de equilíbrio e ou de coordenação, são primordiais para perceber um evento e encaminhar esse indivíduo para um atendimento hospitalar de forma que à terapia trombolítica, nos casos de AVC isquêmico, seja realizada. A investigação do principal fator de risco para o AVC, a hipertensão arterial, deve ser feita e controlada, além de exames de imagem como método de avaliação e diagnóstico da doença^{4,8,12,31}. Outro método utilizado para avaliar o paciente pós AVC é o índice de Barthel²⁰. Uma escala que tem como objetivo avaliar a incapacidade através da avaliação de 10 funções sendo 7 itens de anatomia e 3 de mobilidade. Sua pontuação pode variar de 0 (totalmente dependente) à 100 (independente).

A promoção da independência funcional e no desempenho nas atividades de vida diária é fundamental no tratamento. A fisioterapia deve ser introduzida de forma precoce, ainda na fase aguda intra-hospitalar. A recuperação se dá através da estimulação adequada através da fisioterapia, envolvendo neuroplasticidade, que é a propriedade do sistema nervoso de modificar sua organização em resposta a estímulos do ambiente.

A necessidade de uma equipe multidisciplinar formada por neurologistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeuta ocupacional, psicólogos, enfermeiros e nutricionistas, contribuem para melhor evolução e recuperação do quadro clínico.

2.3 Eixo cérebro - coração

O controle neural vem sendo estudado desde 1893, onde foi possível observar as respostas cardiovasculares sendo controladas por um mecanismo central conhecido como comando central; pelo comando periférico, mediante aos reflexos pressóricos, e por meio da interação barorreflexa³⁶.

O Comando central envolve sinais neurais através da irradiação cortical, que descendem de centros cerebrais superiores, e influenciam diretamente na resposta cardiovascular. Seu papel principal juntamente com os reflexos pressóricos é ajustar as respostas conforme a percepção de esforço ou o esforço exigido pelo corpo, como o tipo da atividade a ser realizada, a intensidade e o tempo necessário para a execução da tarefa, além do fluxo sanguíneo necessário para manter a contração muscular ao realizar a atividade³⁶.

Esse mecanismo de percepção do comando central realizado por meio de *feedward*, ativa centros motores e cardiovasculares, recebendo estímulos direto de regiões subtalâmicas gerando então respostas provenientes dessas áreas. Essa percepção vem sendo associada a sinais somatossensitivos como coração, pulmão e músculos esqueléticos; neurocognitivos como experiências, capacidade, cognição, ambiente, dor, estresse, sensações térmicas; e fatores psicobiológicos como a depressão³⁶. Além disso, sinais de *feedback* podem estar associado ao comando central alterando respostas cardiovasculares, ou de forma independente ao comando central³⁶ (Figura 8).

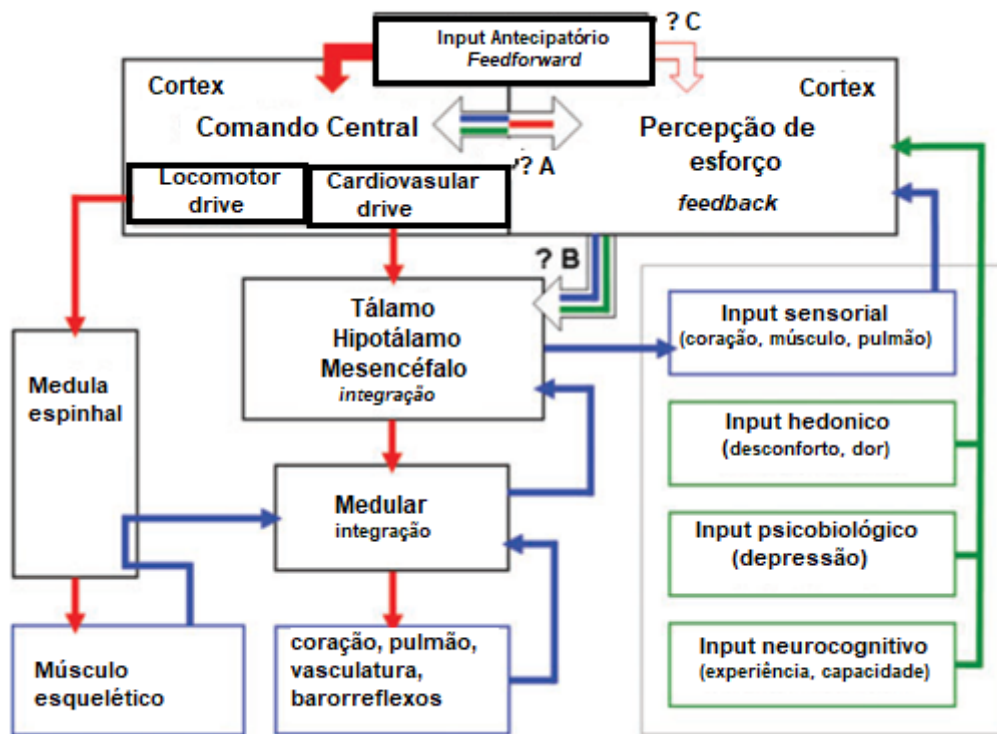


Figura 8. Interação do comando central e percepção de esforço.
(Fonte: Adaptação de J. W. Williamson, 2010.)

Em 1985 quando Netelson³⁷ descreveu pela primeira vez uma interdisciplinaridade entre cérebro e coração, denominada neurocardiologia, vem se estudando e buscando métodos de avaliar essa interação. Essa área tem como objetivo examinar e entender a interação do sistema nervoso cardiovascular e autônomo em situações patológicas, como no AVC.

Uma complexa interação entre a região insular, córtex pré-frontal, giro pré central, amígdala, núcleo caudado e giro frontal medial, denominada de eixo neurocárdico, são responsáveis pelo controle autônomo assim como a atividade barorreflexa, observados através de neuroimagem como nas tomografias por emissão de pósitrons, ressonância magnética funcional, eletrocardiograma (ECG) e VFC^{37,38}.

O córtex insular é uma região central que processa informações como emoção, autoconsciência²⁷ além de percepções cardíacas, desempenhando um papel importante na regulação autônoma central associada a ativação simpática. Danos no córtex insular estão associados a arritmias, variação diurna da pressão arterial, lesões miocárdicas e distúrbios respiratório no sono, além do aumento dos níveis de peptídeos cerebrais, catecolaminas e neuropeptídeos³⁸.

Após um AVC, quando a região insular é afetada, principalmente estando associada ao hemisfério direito, disfunções autonômicas cardíacas são esperadas^{16,17,38}. Essa complicação ocorre devido a diminuição do volume insular bilateral, aumento dos níveis de neuropeptídeos liberados pelos neurônios simpáticos reduzindo a neurotransmissão vagal, influenciando diretamente na excitabilidade dos miócitos ventriculares tornando esses indivíduos mais suscetíveis a arritmias e morte súbita devido ao desequilíbrio autonômico. Essa lesão no córtex insular irá alterar a estrutura do sistema nervoso cardíaco e do gânglio estrelado, localizado acima da artéria subclávia e posteriormente à artéria vertebral, gerando um aumento crônico do input simpático e sendo observado na onda T do traçado do ECG³⁸.

Alterações na onda T são um importante marcador de arritmia ventricular, infarto do miocárdio e morte súbita comumente encontrado em paciente com lesão insular a direita, assim como fibrilação atrial, batimentos ectópicos e bradicardia³⁸.

O reflexo barorreceptor é um importante mecanismo neural envolvido na regulação simpato-vagal. Esses barorreceptores localizados na artéria carótídea, nas câmaras cardíacas e no arco da aorta, são ativados conforme o fluxo batimento a batimento, transmitindo informações ao núcleo do trato solitário, na ínsula, no córtex pré-frontal, na amígdala, no hipotálamo, no tálamo e no cerebelo, regulando a pressão arterial. Ao serem ativados, os barorreceptores percebem o aumento da pressão arterial, e tentam reverter através do aumento do fluxo vagal cardioinibitório gerando uma diminuição no disparo simpático e conseqüentemente diminuição do tônus vascular e cardíaco periférico, resultando na diminuição da frequência cardíaca, diminuição da contratilidade do miocárdio, diminuição da resistência vascular e do retorno venoso^{38,39}.

O AVC no tronco encefálico danifica os núcleos barorreflexos, promovendo instabilidade da regulação autonômica tornando esses indivíduos mais suscetíveis a doenças artérias coronarianas, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca crônica, além de alterações agudas como elevação da frequência cardíaca (FC) e aumento da pressão arterial (PA). Lesões hemisféricas também influenciam no prejuízo da função barorreflexa por alterarem a rede autonômica central³⁹.

2.4 Modulação autonômica cardíaca

O SNA é a parte do sistema nervoso periférico responsável por manter a homeostase a cada diferente situação impostas ao corpo. Presente em diversos órgãos, glândulas, vaso sanguíneos, musculatura lisa e cardíaca, o SNA possui um extenso sistema de inervação,

tornando-se responsável por regular o controle visceral dos sistemas respiratórios, cardiovasculares, renal, digestivo e endócrino ⁴⁰.

Sistema nervoso autônomo simpático e sistema nervoso autônomo parassimpático são as duas subdivisões do SNA, que fornecem nervos aferentes e eferentes a todo o corpo e ao coração ⁴¹. Ambas as terminações se inervam aos tecidos através de ligações compostas por dois principais neurônios secretores de neurotransmissores, são eles: neurônios pré-ganglionares responsáveis por secretar acetilcolina no SNA simpático e parassimpático; e neurônios pós-ganglionares, responsável por secretar norepinefrina no SNA simpático ^{41,42}.

A acetilcolina e a norepinefrina podem gerar efeitos excitatórios ou inibitórios dependendo da localização do receptor em cada órgão e sua afinidade, promovendo contração ou relaxamento da musculatura lisa, aumento ou redução da FC e da força de contração do miocárdio, além de mudanças na secreção glandular ^{41,42} (Figura 9).

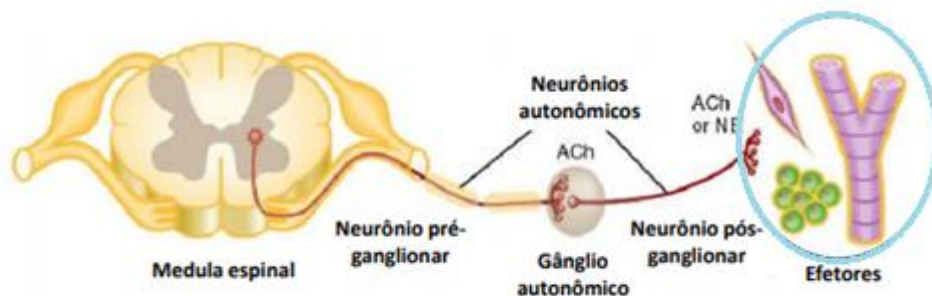


Figura 9. Ligações neuronais do SNA.

(Fonte: Adaptação de Clarissa Mota, Sistema nervoso autônomo, 2017)

Terminações simpáticas e parassimpáticas vão influenciar diretamente no controle cardíaco através de estímulos e inibições. No coração, a inervação simpática está presente por todo miocárdio, principalmente nos ventrículos, onde a descarga elétrica é contínua e tende a aumentar a frequência cardíaca e a força de contração do miocárdio. Já a inervação parassimpática, suas terminações estão presente no nodo sinoatrial e nodo atrioventricular. Por apresentar-se mais mielinizada, as terminações parassimpáticas são de respostas mais rápida e tendem a manter a frequência cardíaca mais baixa ou em seus valores basais ⁴³.

Essas alterações na FC indicam a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais para manter a homeostase. Sabe-se que durante a transição postural, ajustes são necessários, para a preservação do débito cardíaco. Na postura supina, o débito cardíaco está garantido pela facilidade do retorno venoso, mantendo uma predominância vagal, no entanto, na postura sentada ou em ortoestase, a gravidade interfere

no retorno venoso, determinando aumento da FC por uma retirada vagal e conseqüentemente uma predominância simpática, para compensar o menor volume sistólico⁴⁴⁻⁴⁶.

Considerando o AVC uma patologia que afeta diretamente a função cardiovascular, pode ser esperado prejuízos devido alterações no tônus autonômico, gerando uma disfunção autonômica e conseqüentemente aumento de incidência de arritmias cardíacas, comprometimento no controle da pressão arterial, eventos cardíacos adversos e até morte súbita. A gravidade do AVC vem sendo associada a perda progressiva da modulação autonômica, declínio do tônus parassimpático e prevalência da atividade simpática, principalmente em pacientes que tiveram o hemisfério direito acometido por estarem relacionadas a áreas reguladoras do SNA^{18,47}.

2.4.1 Variabilidade da frequência cardíaca - VFC

Características oscilatórias na FC nos permitem estudar e entender através da análise da VFC, como doenças se desenvolvem e afetam o SNA, além de nos permitir predizer risco de mortalidade em indivíduos saudáveis através da FC de repouso ou em patologias como no AVC^{47,48}.

A VFC é caracterizada pelas oscilações da FC, batimento a batimento cardíaco (intervalos R-R), resultante da modulação simpática e vagal sobre o nodo sinusal^{45,49}. Essa medida é realizada de forma não invasiva, de baixo custo, fácil captação do sinal, além de poder ser realizada em diversas condições como em repouso, durante exercícios e através de teste autonômicos^{25,46-49}.

Alterações no padrão dos intervalos R-R (iRR) são esperadas, e indicam a sensibilidade do nodo sinusal a um estímulo e um possível comprometimento da saúde. A VFC alta é um bom indicador de adaptação e um eficiente mecanismo autonômico. Uma baixa VFC nos indica uma adaptação anormal e insuficiente do SNA, podendo sugerir um mau funcionamento fisiológico no indivíduo. Ou seja, quanto maior for o iRR, melhor será a VFC e quanto menor for o iRR pior VFC^{25,45} (Figura 10).

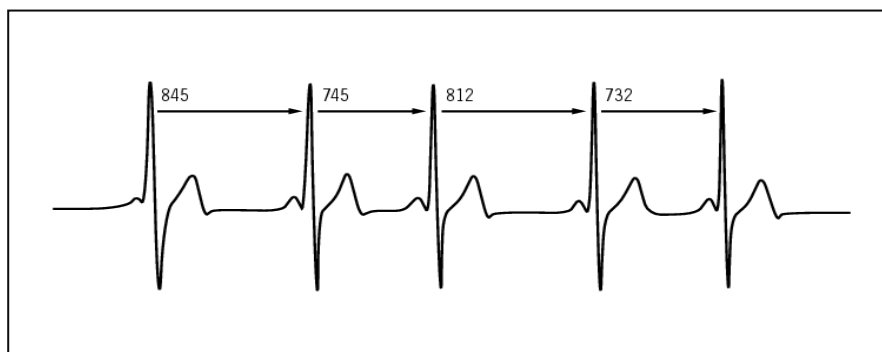


Figura 10. Traçado eletrocardiográfico representando os intervalos R-R.
(Fonte: Banco de dados GECARE)

2.4.2 Métodos de captação do sinal da VFC

Para a medição da VFC, se faz necessário um registro contínuo nos sinais cardíacos de cada onda R. Essa captação pode ser realizada através de sistemas diferentes como: eletrocardiograma convencional, *holter* e cardiofrequencímetro^{25,50}.

2.4.3 Método de análise da VFC

A análise da VFC nos permite qualificar através de alguns métodos seu sinal. Após a captação, a análise é realizada através de: métodos lineares – por meio de cálculos estatísticos e geométricos dos iRR (domínio do tempo) e análise do domínio da frequência; métodos não lineares: a partir do *plot de Poincaré* que considera o comportamento complexo dos sistemas biológico^{25,51}.

2.4.4 Métodos lineares no domínio do tempo

Os métodos no domínio do tempo podem ser divididos em: métodos estatísticos - onde os registros são realizados em períodos maiores, sugere-se períodos de 24h, ou podem ser calculados usando segmentos menores do período de gravação, sugere-se 5 minutos; e métodos geométricos – Caracterizados pela variabilidade com base nas propriedades geométricas e gráficas do padrão resultante no histograma. Entre as medidas básicas dos métodos geométricos encontra-se a largura do histograma, a aproximação do histograma e a forma do histograma^{25,51}.

Por tanto, os índices estatísticos do domínio do tempo são: 1) SDNN - desvio padrão de todos os iRR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms; representando a variabilidade total, ou seja, simpático e parassimpático; 2) SDANN - representa o desvio padrão das médias dos iRR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo, expresso em ms; 3) SDNNi - é a média do desvio padrão dos iRR normais a cada 5 minutos, expresso em ms; 4) RMSSD - é a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iRR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; 5) NN50 - número de iRR maiores que 50 ms, e, 6) PNN50: porcentagem dos iRR adjacentes maiores que 50 ms. Sendo os três últimos índices responsáveis pela modulação parassimpática^{25,51}.

2.4.5 Métodos lineares no domínio da frequência

A análise do domínio da frequência, também conhecida como análise espectral (Figura 11), reflete o espectro da potência gerada pelo iRR. São elas: banda de alta frequência (AF) - com variação de 0,15 a 0,4Hz que corresponde à modulação respiratória e é um indicador de atuação do nervo vago sobre o coração; banda de baixa frequência (BF) - com variação entre 0,04 e 0,15Hz, decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância simpática; banda de muita baixa frequência (MBF) e ultrabaixa frequência (UBF)-índices pouco utilizados, pois sua explicação fisiológica não está bem estabelecidas; além da razão entre as bandas de BF/HF demonstrando o balanço simpato-vagal sobre o coração⁵¹.

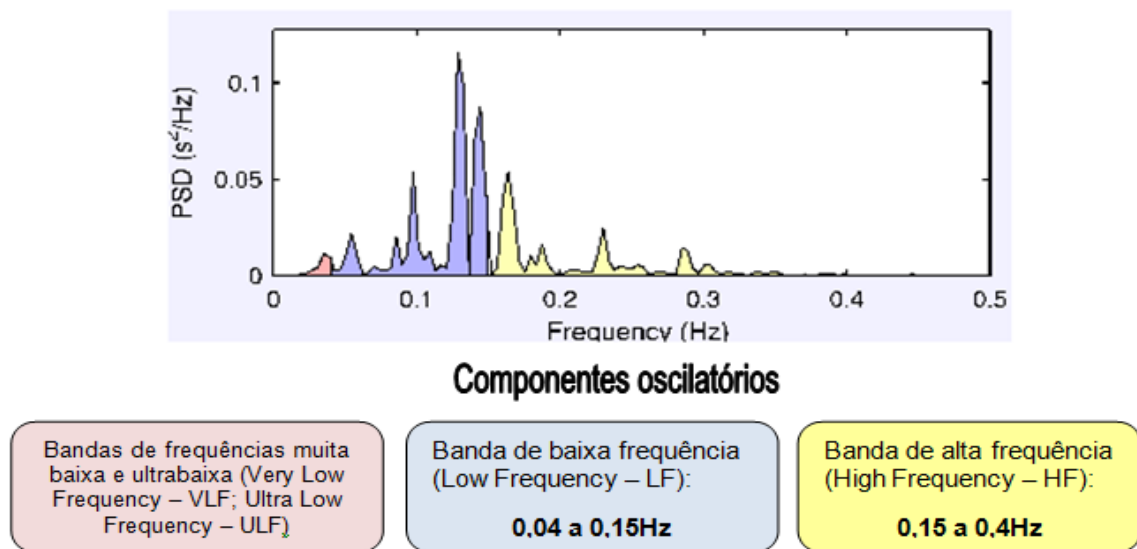


Figura 11. Análise espectral pela transformada Rápida de Fourier
(Fonte: Banco de dados GECARE)

2.4.6 Métodos não lineares

O objetivo dos métodos não lineares é analisar o comportamento dos sistemas que apresentam características de ordem e previsão, ao mesmo tempo, que sejam aleatórios. A análise é realizada pelo método quantitativo do Plot de Poincaré e através da entropia. Seus índices são representados pelo: SD1 - representando a dispersão perpendicular à linha de identidade, demonstrando o comportamento dos dados, batimento a batimento, e refletindo um marcador da modulação vagal; SD2 - representando a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade, e refletindo um marcador da VFC total^{25,51} (Figura 12).

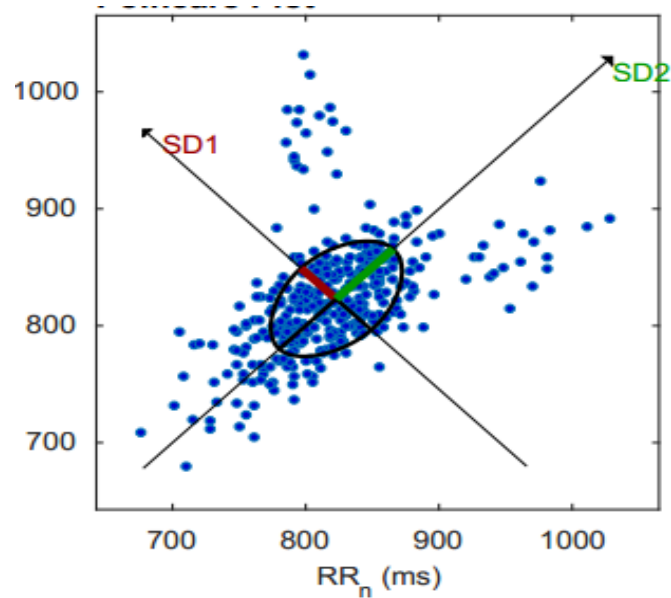


Figura 12. – Plot de Poincaré
(Fonte: Banco de dados GECARE)

2.5 Modulação autonômica da FC e AVC

A função autonômica prejudicada, caracterizada pela atividade simpática predominantemente, é fortemente encontrada em pacientes com AVC. Isso porque o AVC pode romper as conexões com centros autonômicos subcorticais, principalmente no tronco cerebral, resultando um desequilíbrio simpato-vagal. Essa relação está associada também a pior prognóstico da doença, além de diversos fatores presentes como complicações cardíacas, hiperglicemia, variações na PA, distúrbios respiratórios e imunológico²³.

A ínsula dos hemisférios cerebrais, principalmente o hemisfério direito, apresenta um papel fundamental na regulação autonômica cardíaca¹⁶. Em 1996, Korpelainen *et al.*⁵² descreveu pela primeira vez a influência do AVC sobre a VFC, onde analisou por 24 horas o ritmo cardíaco de paciente com AVC na fase aguda e comparou com indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo. Nesse estudo foi possível observar que independente do ciclo circadiano, as oscilações da VFC havia sido abolida. Os índices do domínio da frequência se apresentavam alterados, onde a banda de AF, representando um componente vagal, se apresentou menor em indivíduos com AVC agudo em comparação com indivíduos saudáveis. Enquanto que a banda de BF, predominantemente simpático, se apresentou de forma mais exacerbada neste mesmo grupo em comparação com indivíduos saudáveis.

Nesse mesmo ano, Oppenheimer *et al.*⁵³ também analisou a VFC em indivíduos com AVC, onde comprovou haver influência do córtex cerebral no controle da FC por está intimamente ligado com o sistema límbico e obter um local de representação visceral e controle arterial. Com isso a influência direta na VFC através da percepção emocional e a

inter-relação do estresse com o tônus cardíaco começou a ser estudada. Além disso, foi observada a influência do córtex insular a direita sobre a resposta da FC demonstrando uma maior predominância simpática refletindo um aumento da FC e da PA.

Com o passar dos anos e a evolução da ciência, outros autores como Colivichi *et al.*¹⁶ em 2004 e Al-Qudah *et al.*⁵⁴ em 2015, voltaram a estudar a ínsula do hemisfério cerebral à direita e sua influência no controle da regulação autonômica cardíaca. Colivichi *et al.*¹⁶ em seu estudo observou que todos os subgrupos de pacientes com AVC apresentaram uma diminuição significativa de todas as variáveis da VFC, incluindo a razão BF / AF que se mostrou maiores em relação a controles. Os pacientes com infartos do lado direito, incluindo os insulares, mostraram valores significativamente mais baixos de SDNN e rMSSD e maior valor de razão BF / AF do que todos os outros pacientes. Al-Qudah *et al.*⁵⁴ publicou uma revisão atualizada e reafirmando os achados de Colivichi *et al.*¹⁶

A grande maioria dos estudos são realizados em indivíduos com AVC na fase aguda e por um período de 6 meses. A literatura é bem escassa ao avaliar a recuperação cardiovascular e a disfunção autonômica através da analisar da VFC em indivíduos com AVC após os 6 meses de lesão. Os poucos estudos existentes após esse período de 6 meses, são através da análise da recuperação funcional e motora em até 5 anos após o evento²⁰ e sem a compreensão da disfunção simpatovagal, que é um método que nos auxilia na tomada de decisões para uma melhor implementação de medidas preventivas e terapêuticas após o AVC.

3 Objetivo Geral

Avaliar a influencia do tempo e da topografia sobre a modulação autonômica cardíaca de pacientes pós AVC.

3.1. Objetivo específico

- Avaliar a influencia do tempo e da topografia sobre os índices do domínio do tempo (RMSSD, SDNN) de pacientes pós AVC;
- Avaliar a influencia do tempo e da topografia sobre os índices do domínio da frequência (BF, AF, BF/AF) de pacientes pós AVC;
- Avaliar a influencia do tempo e da topografia sobre os índices métodos não lineares (SD1 e SD2) de pacientes pós AVC;

4 Hipótese

Hipotetizamos haver uma diferença entre os pacientes com tempo de lesão entre mais ou menos de 5 anos, com um prejuízo maior em paciente com maior tempo de lesão, independente da região acometida.

5 Justificativa

O AVC é a segunda maior causa de morte no mundo, além de ser uma patologia que impacta diretamente no funcional, social e econômico de indivíduos.

Para estratificar a melhor forma de tratamento, faz-se necessário uma avaliação correta das variáveis que influenciam na progressão e evolução da doença.

6 Material e métodos

6.1 Desenho do estudo.

Estudo prospectivo, observacional e transversal.

6.2 Amostra

Foram triados pacientes que sofreram AVC e estava em acompanhamento no ambulatório de fisioterapia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). Foram incluídos pacientes de ambos os gêneros, com idade acima de 18 anos, que sofreram um AVC isquêmico ou hemorrágico com tempo de lesão superior a 6 meses, divididos em dois grupos: mais e menos de cinco anos de lesão que apresentavam estabilidade clínica⁵⁴.

Foram excluídos os indivíduos que não apresentavam estabilidade clínica, que apresentavam alteração eletrocardiográfica que impossibilitasse a coleta da VFC, que não aceitaram participar do estudo e os que não contemplavam os critérios de inclusão listados acima.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro sob parecer CAAE: 399332114.1.0000.5257.

6.3 Procedimento experimental

A pesquisa foi realizada em um laboratório climatizado com temperatura entre 22°C e 24°C e umidade relativa do ar entre 50% e 60%, e todas as coletas foram realizadas no mesmo período do dia (entre 13 horas e 17 horas). Os voluntários foram familiarizados com o ambiente experimental e com os experimentadores. Para a véspera e no dia do teste, cada voluntário recebeu orientações para evitar consumo de bebidas estimulantes, não realizar

atividade física 24 horas antes dos testes, realizar refeições leves e ter uma noite de sono adequada (pelo menos 8 horas).

Inicialmente os voluntários foram mantidos por 10 minutos em repouso na posição supina para que a FC atingisse valores basais. Após o repouso, foram coletados a FC e os iRR, batimento a batimento, por 10 minutos na posição supina, e posteriormente por mais 10 minutos na posição sentado, por meio de um cardiófrequencímetro (Polar® v800)⁵⁰. O cardiófrequencímetro apresenta uma frequência de amostragem de 1000 Hz, fixado por um cinto elástico no terço inferior do esterno e com transmissão simultânea para o relógio onde foram armazenados. Posteriormente, por meio de uma interface USB, os dados foram transportados e armazenados em microcomputador com *software* específico para que fossem analisados. Os pontos de transição do protocolo também foram devidamente marcados para a análise adequada dos dados.

Os dados referentes à topografia da lesão foram coletados através do resultado do exame de Ressonância magnética anexados ao prontuário dos indivíduos.

6.4 Análise dos dados

A VFC foi analisada por modelos matemáticos e estatísticos lineares no domínio do tempo implementada por meio de rotina específica desenvolvida para este fim no aplicativo *Kubius HRV 2.0 for Windows*. Para que isso fosse possível, foi selecionado o trecho de maior estabilidade do sinal, com 5 minutos e livre de artefatos.²¹

A análise no domínio do tempo foi realizada a partir dos índices: i) média da FC e dos iRR; ii) SDNN que se trata do desvio-padrão dos iRR normais em milissegundos (ms); e iii) rMSSD que corresponde à raiz quadrada da somatória do quadrado da diferença entre os iRR consecutivos do registro do eletrocardiograma, dividido pelo número de iRR em um tempo determinado menos um, dos iRR em ms, em todas as condições estudadas.

A análise no domínio da frequência foi realizada a partir das bandas de AF, bandas de BF, ambas apresentadas em unidade normalizada (un), e razão entre as bandas de BF/AF, apresentada em percentual. O AF reflete um predomínio de modulação vagal, o BF reflete um predomínio de modulação simpática, e a BF/AF reflete o balanço simpato-vagal.

Os métodos não lineares foram analisados através de SD1 representando um índice que registra de forma instantânea a variabilidade batimento a batimento; O SD2 representa a VFC em registros de longa duração;

7 Análise estatística

Os dados foram submetidos ao teste de normalidade (teste de Shapiro-Wilk) e homogeneidade (teste de Levene). Em seguida foi utilizado o teste ANOVA Two-Way para comparações do tempo e topografia da lesão nas posturas estudadas. Utilizou-se *Friedman e Holm-sidack* quando necessário. As análises foram realizadas no software Sigmaplot 11.0 com nível de significância estabelecido de $p < 0,05$. Na análise descritiva dos dados demográficos, antropométricos, clínicos e das variáveis da VFC, as variáveis categóricas foram descritas por sua frequência (percentual) e as variáveis numéricas por sua média e desvio padrão, no caso de distribuição normal, ou por sua mediana e intervalos interquartis (25% – 75%), quando a distribuição não era normal.

8 Resultados

8.1 Características básicas

Foram recrutados 59 pacientes com diagnóstico de AVC em atendimento no ambulatório de fisioterapia do HUCFF. Destes, treze pacientes foram excluídos por não apresentarem nenhum tipo de comunicação, como telefone ou endereço, para que retornassem ao hospital e pudessem realizar as avaliações necessárias. Vinte e quatro pacientes não foram incluídos ao estudo, por não cumprirem algum dos critérios de inclusão, restando vinte e dois pacientes elegíveis. A coleta de dados de três pacientes obtiveram problemas na aquisição do sinal. Assim, dezenove pacientes de ambos os gêneros, com tempo de lesão variado e comorbidades associadas fizeram parte do estudo. Um fluxograma de incluídos, excluídos e número final de participantes está ilustrado na figura 13. Características gerais como dados antropométricos, dados clínicos são apresentadas na tabela 1.

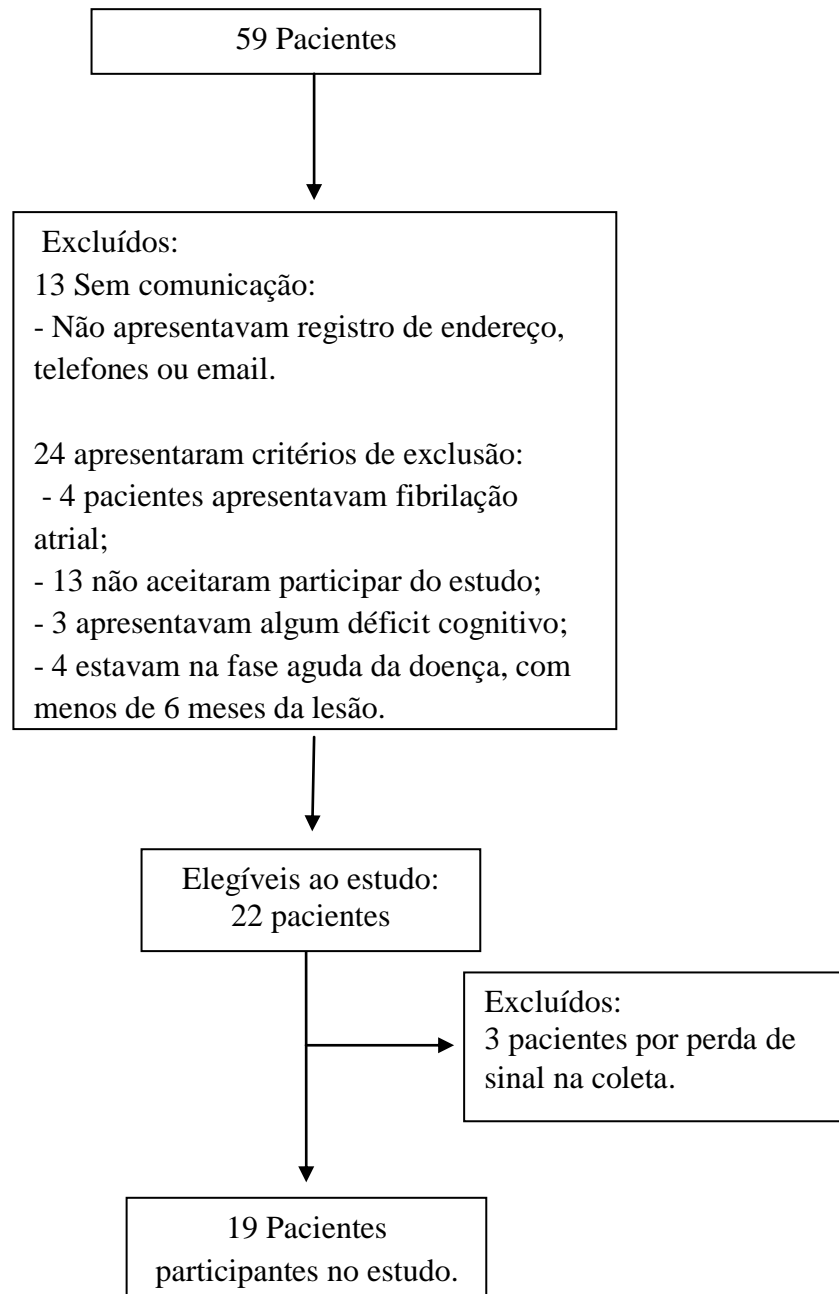


Figura 13. Fluxograma de triagem dos pacientes.

Tabela 1. Características gerais dos voluntários estudados.

Variáveis	Pacientes (n= 19)
Dados Antropométricos	
Idade (anos)	52,7 ± 16
Massa corporal (kg)	70,9 ± 9,1
Estatura (m)	1,65 ± 0,7
IMC (kg/m ²)	26,09 ± 3,6
Gênero (F/M)	8 / 11
Dados Clínicos	
Tempo AVC (anos)	5,24 ± 0,70
Tipo (I/H)	17/ 2
Hemisfério (D/E)	11/ 8
Comorbidade Associadas	
Diabétes (%)	21
HAS (%)	57,8
IAM prévio (%)	26,3
Outros (%)	36,8

Média±DP. M: masculino; F: feminino; I: Isquêmico; H: Hemorrágico; D: direito; E: esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

8.2 Tempo de lesão dos indivíduos.

Os dados obtidos através da VFC nos domínios do tempo, da frequência e nos métodos não lineares, nas posições supina e sentada, dos grupos de pacientes com até cinco anos de lesão (N=8) e mais de cinco anos de lesão (N=11), quando comparados não revelou diferença entre os grupos, indicando um possível prejuízo no controle autonômico durante o ajuste postural desses indivíduos. Ilustrado na tabela 2

Tabela 2. VFC dos pacientes com mais e menos de 5 anos de lesão.

	≤ 5 anos (n=11)		≥ 5 anos (n=8)		P-Valor		
	Supino	Sentado	Supino	Sentado	T	P	I
Domínio do Tempo							
Média RR,ms	894 (777-968)	882 (791-955)	839 (776-938)	861 (788-946)	0,46	0,91	0,99
Média FC,bpm	68 ± 11	68 ± 10,7	70 ± 11,9	71,3 ± 12,4	0,43	0,92	0,98
SDNN, ms	20 ± 7	18,5 ± 7,2	18,2 ± 8,9	21 ± 9,6	0,90	0,80	0,43
rMSSD,ms	20 ± 9,9	19,8 ± 7,2	18,5 ± 10,3	20,9 ± 10,9	0,86	0,81	0,60
Domínio da Frequência							
LF, un	53,9 ± 17,5	48 ± 20	53,2 ± 22	51,6 ± 21,9	0,83	0,58	0,74
HF, un	46 ± 17,5	51,8 ± 20	46,7 ± 22	48,3 ± 21,9	0,83	0,58	0,74
LF/HF	1,2 (0,67-2)	0,8 (0,56 – 1,5)	1,1 (0,5-2,3)	1,1 (0,57-1,9)	0,65	0,69	0,98
Método não Lineares							
SD1, ms	14,8 ± 7	14,1 ± 5,2	13,3 ± 7,4	14,9 ± 7,8	0,86	0,82	0,61
SD2, ms	38,3 ± 13,7	36,2 ± 19,7	39,5 ± 30	40 ± 22,1	0,72	0,91	0,85

Média±DP para distribuições normais. **Mediana (1°-3° Quartil)** quando a distribuição não for normal. Mean RR: média dos intervalos R-R; Mean FC: média da frequência cardíaca; SDNN - Desvio padrão dos intervalos RR normais em um intervalo de temp; rMSSD - É a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; LF- Banda de baixa frequência; HF- Banda de alta frequência; LF/HF- Razão entre as bandas de baixa frequência e alta frequência; T: tempo; P: postura; I: Interação.

8.3 Lateralidade da lesão dos indivíduos.

No índice de domínio do tempo e métodos não lineares, não foi observado diferença quando comparado à lateralidade acometida pela doença, direita e esquerda, durante a mudança postural ativa de supino para sentado. No domínio da frequência, o componente de BF (62,3 (48,4-76,4) vs. 37 (30-57) un; 60,4 (45-71,7) vs. 40 (34-48) un; p= 0,02), componente de AF (37,6 (23,5-51,5) vs. 62 (42-69) un; 39,5 (28-54) vs. 59 (51-65,9); p=0,02) e a razão BF/AF (2,2 ± 1,6 vs. 0,9 ± 0,7 un; 2 ± 2,9 vs. 0,7 ± 0,3 un; p= 0,04) se mostraram aumentadas durante as condições supino e sentado em indivíduos com lesão a direita quando comparado com indivíduos com lesão à esquerda respectivamente, demonstrando uma predominância simpática e uma piora da VFC mostrado na tabela 3.

Tabela 3. VFC dos pacientes com lesão à direita e a esquerda

	Direito (n=11)		Esquerdo (n=8)		P-Valor		
	Supino	Sentado	Supino	Sentado	L	P	I
Domínio do Tempo							
Média RR,ms	888 ± 118,9	886 ± 43	893 ± 202	884 ± 200	0,98	0,58	0,78
Média FC, bpm	68,6 ± 9,1	68 ± 3,3	70 ± 14	70 ± 14	0,76	0,66	0,75
SDNN, ms	1,8 ± 0,86	1,7 ± 0,4	2,1 ± 0,8	2 ± 1	0,32	0,87	0,86
rMSSD,ms	16,1 ± 7,7	17,9 ± 1,1	24,7 ± 10,8	23,5 ± 9,6	0,08	0,86	0,28
Domínio da Frequência							
LF, um	62,3 (48,4-76,4)	60,4 (45-71,7)	37 (30-57)*	40 (34-48)*	0,02	0,39	0,74
HF, um	37,6 (23,5-51,5)	39,5 (28-54)	62 (42-69)*	59 (51-65,9)*	0,02	0,39	0,74
LF/HF	2,2 ± 1,6	2 ± 2,9	0,9 ± 0,7*	0,7 ± 0,3*	0,04	0,33	0,97
Não Lineares							
SD1, ms	11,6 ± 5,4	12,8 ± 0,8	17,7 ± 7,7	16,8 ± 6,9	0,08	0,89	0,27
SD2, ms	35 ± 15,6	33,7 ± 6,4	44 ± 27,9	43,5 ± 27	0,30	0,81	0,93

Média±DP para distribuições normais. **Mediana (1°-3° Quartil)** quando a distribuição não for normal. Mean RR: média dos intervalos R-R; Mean FC: média da frequência cardíaca; SDNN - Desvio padrão dos intervalos RR normais em um intervalo de temp; rMSSD - É a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; LF- Banda de baixa frequência; HF- Banda de alta frequência; LF/HF- Razão entre as bandas de baixa frequência e alta frequência; T: tempo; P: postura; I: Interação. P<0,05*: diferença estatística.

Na figura 14 é possível observar o comportamento da VFC em dois indivíduos de forma isolada: A - corresponde o indivíduo com lesão em hemisfério direito, onde é possível observar o pico espectral na banda BF, realizada através da análise da transformada rápida de Fourier, mostrando uma predominância simpática nesse indivíduo; B - Corresponde a um indivíduo com lesão em hemisfério esquerdo, onde o pico espectral se dá na banda de AF, indicando uma predominância parassimpática. Essa demonstração vai de comum acordo com os achados ilustrados na tabela 3.

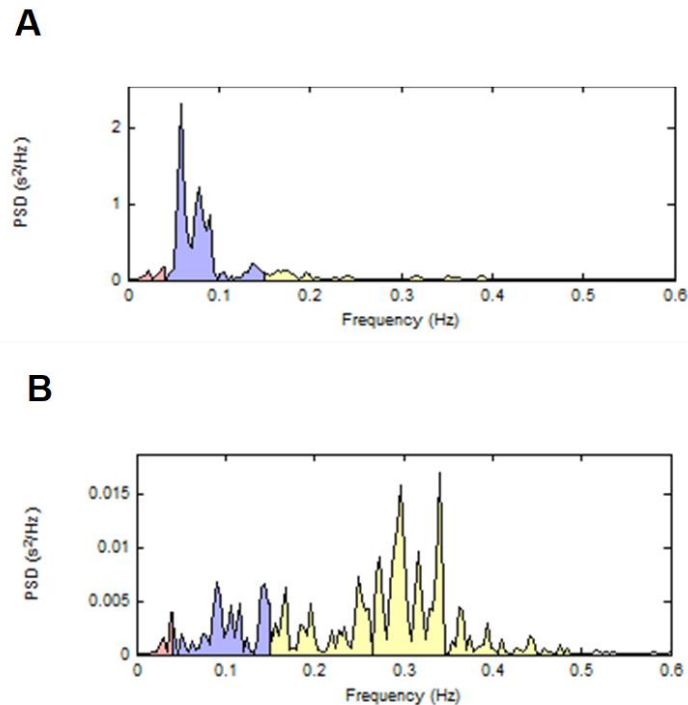


Figura 14. Comportamento das bandas de frequência analisadas pela Transformada Rápida de Fourier em relação a lateralidade da lesão. Indivíduo (A) apresenta lesão em hemisfério direita; (B) apresenta lesão em hemisfério esquerdo.

9 Discussão

Os principais achados do estudo referem-se à relação da VFC com a lateralidade da lesão. Ao avaliar esses indivíduos pela lateralidade acometida pelo AVC, direita ou esquerda, a VFC foi capaz de refletir uma alteração simpatovagal importante durante a mudança postural de supino para sentado. Podendo inferir assim, que indivíduos com AVC em hemisfério direito possuem um maior prejuízo na modulação autonômica independente do tempo de lesão.

9.1 Tempo de lesão

A influência da lateralidade na modulação autonômica cardíaca foi observada por Colivicchi, *et al.* 2004¹⁶. O estudo monitorizou 103 pacientes de ambos os sexos, com AVC agudo, através do *holter* por 24 horas. Os 49 pacientes que apresentavam lesão à direita, em comparação com os 54 pacientes com lesão a esquerda, mostraram valores menores do índice que reflete a predominância vagal rMSSD e nos índices SDNN e razão BF/AF.

No que se refere à modulação autonômica da FC, sabe-se que um tônus parassimpático preservado, tem um papel protetor através dos mecanismos de excitabilidade das células

cardíacas.⁴⁴⁻⁴⁶. Em indivíduos que apresentam doença coronariana, quanto mais grave for a lesão, maior será a redução da atividade vagal, evidenciando uma disfunção autonômica importante⁴⁷. A redução do índice SDNN foi demonstrada na literatura como sendo um preditor independente de maior mortalidade arritmica em diversas condições caracterizadas por disfunção autonômica, como na insuficiência cardíaca, diabetes e doenças arteriais coronarianas^{23,22,55}. Comportamentos estes que podem aparecer também pós-AVC.

Na transição postural, com o objetivo de manter a homeostase, é esperado que ocorra o ajuste da FC para a preservação do débito cardíaco. Durante a posição supina, o débito cardíaco está garantido pela facilidade do retorno venoso, no entanto, na condição sentada, a influência da gravidade determina o aumento da FC para compensar o menor volume sistólico. Com isso, espera-se uma redução da modulação vagal, por ter uma resposta mais rápida, na posição sentada, para que ocorra o ajuste a uma nova demanda, o que não foi possível observar nos grupos, visto que não houve diferença nos índices marcadores de modulação vagal⁴⁴⁻⁴⁶.

De acordo com o estudo desenvolvido por Lakusic *et al.* em 2005⁵⁶, o AVC isquêmico causa redução da VFC, o que pode durar até 6 meses. A análise da VFC foi realizada através do *holter* de 24 horas em 78 pacientes com 2 e 6 meses de lesão. Posteriormente foram comparados ao grupo controle compostos de 78 indivíduos saudáveis, pareado por sexo e idade. Após 2 e 6 meses do AVC, todas as variáveis analisadas, com exceção da razão BF/AF, foram significativamente menores em comparação ao grupo controle, mostrando uma pior modulação parassimpática. Também foi possível observar que indivíduos com AVC após 2 meses e 6 meses de lesão apresentaram um aumento na modulação vagal, o que indicaria uma recuperação gradual no controle autonômico cardíaco nos primeiros meses após o AVC.

No presente estudo, embora não tenha sido encontrado resultados estatisticamente significativos quanto ao tempo de lesão menos de 5 anos e mais de 5 anos, não é possível descartar ajustes inadequados no sistema nervoso autônomo desses indivíduos.

9.2 Lateralidade da lesão

A relação entre a redução na resposta da FC com o AVC afetando o sistema nervoso central, é destacada por alguns autores^{17,23,57}, assim como o local da lesão e a sua relação com o nível de disfunção autonômica¹⁶.

S. De Raedt *et al*²³ observaram que indivíduos com lesão em hemisfério direito tem forte associação como aumento de norepinefrina, alterações de repolarização como inversão de onde T e prolongamento de QT no ECG, arritmias cardíacas, aumento de troponinas cardíacas e diminuição da VFC. Sander D *et al*⁵⁷ analisaram os níveis sanguíneos de norepinefrina em 112 pacientes que sofreram AVC e observaram que indivíduos com maior valor dessa substância no sangue também apresentaram um aumento da PA noturna, refletindo um maior comprometimento do controle autonômico, principalmente em indivíduos com lesão no hemisfério direito. A relação do controle autonômico com a lesão no hemisfério direito pós AVC se dá pela influência do prosencéfalo e dos núcleos do tronco cerebral que possuem ligações com o córtex insular. Quando esse *input* é inibido pelo AVC, ocorre o aumento da atividade simpática tornando o hemisfério cerebral mais um agravante para a doença.

Colivichi *et al*¹⁶ também correlacionaram o local da lesão dos 103 pacientes analisados com a VFC e seus achados tiveram forte relação com a região insular direita, onde foi possível observar arritmias mais complexas, menores valores dos índices de modulação vagal da VFC e o predomínio na atividade simpática após AVC.

Embora alguns autores^{16,58,59} destaquem uma pior modulação vagal em indivíduos com lesão no hemisfério direito em comparação com o hemisfério esquerdo, é importante destacar que AVC isquêmico no tronco cerebral está relacionado a uma hiperatividade simpática e redução considerável da modulação vagal em comparação com as lesões nos hemisférios cerebrais⁶⁵.

9.3 Funcionalidade

A disfunção autonômica também tem sido relacionada com um pior desfecho motor e funcional em pacientes com AVC isquêmico⁶⁰. Alguns autores tiveram como desfecho de seu estudo, maiores valores de VFC correlacionados com melhores resultados de função motora, avaliados pela Medida de Independência Funcional (MIF) e índice de *Barthel*^{57,59,60}.

Francica *et al* 2015⁵⁵, realizaram um estudo com 14 mulheres pós AVC e avaliaram a VFC após um teste de exercício submáximo e compararam a 10 mulheres saudáveis, pareadas por idade. O teste foi realizado em um cicloergômetro e os dados de FC foram coletados através do ECG. O estudo mostrou que mulheres pós-AVC apresentaram uma pior recuperação da FC, associada a uma pior modulação vagal após o teste.

Outro estudo realizado em 2015, em 4 centros de reabilitação na Europa (Bélgica, Reino Unido, Suíça e Alemanha)²⁰, observou somente resultados funcionais e motores em indivíduos pós AVC, com tempos de lesão de 2 meses, 6 meses e 5 anos pós evento. Curiosamente, o estudo mostrou uma piora significativa em indivíduos com 6 meses e 5 anos pós lesão, por apresentarem nível de desempenho funcional e motor aos 5 anos equivalentes ao nível medido aos 2 meses, sendo avaliado pelo índice de *Barthel*.

A contribuição dos parâmetros da VFC em prever o prognóstico motor e resultados no teste desempenho foi descrita por Katz-Leurer *et al*⁶². Foi encontrada forte associação entre valores de RMSSD e habilidades motoras em pacientes durante processo de reabilitação 2 semanas após o evento. Essa correlação mantém-se significativa e moderadamente forte após 8 semanas de reabilitação. Aparentemente o sistema de regulação da FC responde às atividades em pacientes com AVC, tanto na fase subaguda quanto na fase crônica⁶³.

Com isso, a análise do comportamento da VFC em indivíduos com AVC, tanto em repouso quanto na realização de testes autonômicos, como na mudança postural, é uma ferramenta estratégica para o processo de reabilitação e predição de mortalidade, além de fornecer informações importantes a respeito da modulação autonômica cardíaca dessa população.

10 Limitações do Estudo

A não exclusão de pacientes em uso de medicamentos com efeitos sobre a frequência cardíaca é considerada a principal limitação do estudo. No entanto, as condições em que foram analisados os dados são as mesmas em que os indivíduos vivem, com medicações otimizadas em consultas regulares, devido as comorbidades presentes na maioria destes pacientes.

11 Conclusão

Tomando por base o hemisfério lesionado, independente do tempo de lesão, foi possível constatar um prejuízo na modulação autonômica, com uma maior ativação simpática nos indivíduos acometidos no hemisfério direito, independente do tempo de lesão.

12 Referências Bibliográficas

1. AVEZUM, A. et al. Cardiovascular disease in South America: current status and opportunities for prevention. **Heart (London)**, n.95, p.1475-1482, 2009.
2. JAHANGIR, E. et al. Cardiovascular disease research in Latin America: A comparative bibliometric analysis. **World Journal of Cardiology**, n.3, p. 383-387, 2011.doi:10.4330/wjc.v3.i12.383.
3. YUSUF, S. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. **Circulation**, n.104, p. 2746-53, Novembro 2001.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Stroke**, cerebrovascular accident.2016.
5. SEITZ, RJ. et al. Recovery potential after acute stroke. **Frontiers in Neurology**, n.11, p.238, 2015.
6. MOZAFFARIAN, D. et al. Heart disease and stroke statistics— update: a report from the American Heart Association. **Circulation** 2016;133:e38–360.
7. FEIGIN, V. et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet, Early Online Publication**, 24 October 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)61953-4.
8. TAMBARA, E. et al. Diretrizes para Atendimento Pré-hospitalar no Acidente Vascular Encefálico, in Medicina Perioperatória. **Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro**, p.1356, Rio de Janeiro 2006.
9. SHAUGHNESSY M. and MICHAEL K. Stroke in Older Adults. In Stroke recovery and rehabilitation. **Demos Medical Publishing**, New York 2009. ISBN-13: 978-1-933864-12-9.
10. RENATO M. E. SABBATIN. O pesquisador prodígio. **Revista Mente e cérebro**,2009.
11. CALDAS AC. A herança de Franz Joseph Gall: o cérebro ao serviço do comportamento humano. 3a ed. Lisboa: **McGraw-Hill**; 2000. p. 151-192.
12. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. **Cerebrovasc Dis. Basel**. Vol. 25 (5): 457–507, 2008.
13. VOOS, MC. et al. Comparative study on the relationship between stroke hemisphere and functional evolution in right-handed individuals. **Rev Bras Fisioter**. 2008;12(2):113-20.
14. MACCIOCCHI, SN. et al. Ischemic stroke: relation of age, lesion location, and initial neurologic deficit to functional outcome. **Arch Phys Med Rehab**. 1998;79(10):1255-7.
15. HAALAND, KY. et al. Hemispheric asymmetries for kinematic and positional aspects of reaching. **Brain**. 2004; 127:1145-58.
16. COLIVICHI, F. et al. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. **Stroke**. 2004; 35(9):2094-8.

17. TOKGÖZOĞLU, SL. et al. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. **Stroke**. 1999;30(7):1307-11.
18. OPPENHEIMER, SM. et al. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. **Brain Research**. 1990;533(1):66-72.
19. WHITING, R. et al. Predictors for 5-year survival in a prospective cohort of elderly stroke patients. **Acta Neurol Scand**. 2011; 124: 309–316.
20. MEYER, S. et al. Functional and Motor Outcome 5 Years After Stroke Is Equivalent to Outcome at 2 Months: Follow-Up of the Collaborative Evaluation of Rehabilitation in Stroke Across Europe. **Stroke**. 2015;46:1613-1619.
21. FEIGIN, VL. et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: the GBD 2013 study. **Neuroepidemiology** 2015;45:161–76.
22. S DE RAEDT. et al. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: An underexplored therapeutic area? **Journal of the Neurological Sciences**, 2015 (348):24–34.
23. PROSSER, J. et al. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. **Investigators Stroke**. 2007;38(8):2295.
24. VANDERLEI et al. - Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, 2009;2(24):205-217.
25. XIONG, L. et al. Autonomic dysfunction in different subtypes of post-acute ischemic stroke. **Journal of the Neurological Sciences**, 337 (2014) 141–146.
26. MACHADO, A. Neuroanatomia Funcional. 2ª ed. **Editora Atheneu**. São Paulo 1998, 262p.
27. CHIRAS, D. Human biology, 6ª edição, **Jones & Barlett Publishers**, Estados Unidos da América, 2008, pp. 103, 189-204
28. DEGROOT, J. Neuroanatomia 20ª edição, **Editora Guanabara**. Rio de Janeiro 1994, 362p.
29. DANGELO, FATTINI..Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar.2ed: **Atheneu**,2004.
30. GILES, M. et al.Measuring the prevalence of stroke. **Neuroepidemiology**.30:205-6, 2008.
31. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL - AVC. **Ministério da saúde**. Disponível em:<<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/acidente-vascular-cerebral-avc>>. Acesso em: 01 Out. 2018.
32. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Ministério da Saúde**, Brasília 2013.
33. WERNER, Hacke. et al. Avc isquêmico – profilaxia e tratamento. **European Stroke Initiative**. 2013.

34. RONGJUN, Zou. et al. Neurocardiology: Cardiovascular Changes and Specific Brain Region Infarcts. **BioMed Research International**, 2017.
35. Acidente vascular cerebral. **Sociedade Brasileira de doenças**, Disponível em:< http://www.sbdcv.org.br/publica_avc.asp >. Acesso em: 01 Out. 2018.
36. J. W. WILLIAMSON. The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. **Exp Physiology**, 2010 Augst; 95.11 pp 1043–1048.
37. B. H. Natelson, “Neurocardiology: an Interdisciplinary Area for the 80s”. **Archives of Neurology**, vol. 42, no. 2, pp. 178–184, 1985.
38. RONGJUN, Zou. et al. Neurocardiology: Cardiovascular Changes and Specific Brain Region Infarcts. **BioMed Research International**. 2017, Article ID 5646348.
39. SYKARO. et al. Baroreflex: A New Therapeutic Target in Human Stroke? **Stroke**. Dec 2009;40(12):678-82.
40. BEAR, Mark F. Neurociências: desvendando o sistema nervoso. Porto Alegre: **Artmed**, 2002.
41. MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. Clinically oriented anatomy. **Lippincott Williams & Wilkins**, 2007. ISBN 1451119453.
42. HASAN, W. Autonomic cardiac innervation: development and adult plasticity. **Organogenesis**, v. 9, n. 3, p. 176-193, 2013. ISSN 1547-6278.
43. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de fisiologia médica. **Elsevier Brasil**, 2011. ISBN 8535216413.
44. GARCÍA-SANCHEZ, JL. et al. Hyperleptinemia associated with ischemic stroke. **Gac Med Mex**. 2016;152(1):78-86.
45. REIS, Michel S. et al. Controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas e indivíduos saudáveis em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, 2010;2(14):106-113.
46. PREMCHAND, Rajendra K. et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial. **Journal of cardiac failure**, 2014;11(20):808-816
47. NAYANI, S. et al. Autonomic dysfunction in first ever ischemic stroke: Prevalence, predictors and short term neurovascular outcome. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, 2016, p. 54–58.
48. CAETANO J, DELGADO ALVES J. Heart rate and cardiovascular protection. **Eur J Intern Med**. 2015.
49. CATAI, A. et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged

- healthy men. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, n. 6, p. 741-752, 2002. ISSN 0100-879X.
50. GILES, D.; DRAPER, N.; NEIL, W. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. **European journal of applied physiology**, v. 116, n. 3, p. 563-571, 2016. ISSN 1439-6319.
 51. TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 1, 1043-1065, 1996.
 52. KORPELAINEN, JT. et al. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. **Stroke**, 1996;27:2059–63.
 53. OPPENHEIMER, SM. et al. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. **Clin Auton Res**, 1996;6:131–40
 54. AL-QUDAH. et al. Disorders of the Autonomic Nervous System after Hemispheric Cerebrovascular Disorders: an Update. **Journal of Vascular and Interventional Neurology**. Vol. 8, No. 4, pp. 43–52. Published October, 2015.
 55. FRANCICA. et al. Cardiac autonomic dysfunction in chronic stroke women is attenuated after submaximal exercise test, as evaluated by linear and nonlinear analysis. **BMC Cardiovascular Disorders**, V.15, n.105, 2015.
 56. LAKUSIC, N. et al. Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke. **Acta Neurol Belg**, 2005;105:39–42.
 57. SANDER, D. et al. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. **Neurology**, 2001;57:833-8.
 58. CHIEN-FU CHEN, et al. Relationship between ischemic stroke location and autonomic cardiac function. **Journal of Clinical Neuroscience**, 2013, p.406–409.
 59. JANG, SH. et al. Motor recovery mechanisms in patients with middle cerebral artery infarct: a mini-review. **European Neurology**, 2012;68(4):234-9.
 60. ARAD, M. et al. Heart rate variability parameters correlate with functional independence measures in ischemic stroke patients. **Journal of Electrocardiology**, 2002;4(35):243-6.
 61. NOA, RB; MICHAL, K. The Association between Cardiac Autonomic Control System and Motor Performance among Patients Post Stroke: Review of the Literature. **Int J Neurorehabilitation**. 2014; 1: 136. doi:10.4172/2376-0281.1000136.
 62. KATZ-LEURER, M. et al. Monitoring changes in heart rate, as an indicator of the cardiovascular automatic nervous function, among patients at the sub-acute phase post-brain damage during a physiotherapy session: A preliminary investigation. **Brain Injury**, 2014, v.28, p. 127-131.

63. RAIMUNDO, RD. et al. Heart rate variability in stroke patients submitted to an acute bout of aerobic exercise. **Transl Stroke Res.** 2013; 4: 488-499.

Apêndice

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: Efeitos da mudança postural sobre a variabilidade da frequência cardíaca de pacientes pós acidente vascular cerebral.

Prezado Senhor(a),

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa para avaliar como os batimentos do coração respondem a mudança postural de supino para sentado. Os pesquisadores, Mariana Nunes Dantas, Marina Bairros Heberle e Michel Silva Reis, desenvolverão a pesquisa com as seguintes características:

Objetivo do estudo: avaliar o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes pós acidente vascular cerebral na mudança postural ativa de supino para sentado, a influência do tempo de lesão e o hemisfério cerebral acometido.

Descrição dos procedimentos do estudo: Inicialmente você passará pela avaliação do fisioterapeuta e pelos seguintes exames: avaliação física (medida da altura, peso, pressão arterial); e responderá a um questionário referente a prática de atividade física e questões específicas da sua patologia. Na sequência, você será colocado deitado de barriga para cima por 10 minutos, e durante esse tempo será coletado e registrado a frequência dos batimentos do coração. Logo após a coleta, você será colocado sentado em uma cadeira por mais 10 minutos, e durante esse tempo será coletado e registrado a frequência dos batimentos do coração.

Benefícios: A variabilidade da frequência cardíaca é comprovada um bom marcador para avaliação de prognóstico e para prescrição de exercícios físicos e também irá contribuir com o avanço da pesquisa nesta área pouco explorada.

Riscos: Durante todo o processo de avaliação e coleta dos dados você não correrá nenhum risco ou desconforto. No entanto, os pesquisadores envolvidos estão treinados para identificar alguma mudança no quadro clínico e julgar a necessidade de interromper o processo naquele dia. Além disso, durante toda a coleta será verificado a frequência dos batimentos do coração e a pressão arterial. A técnica será feita por um profissional fisioterapeuta. Caso tenha algum problema que precise de maiores cuidados, os pesquisadores serão responsáveis por qualquer custo.

Garantia de acesso ao pesquisador responsável: Garantia de acesso ao pesquisador responsável: Em qualquer fase do estudo você terá pleno acesso ao pesquisador responsável pelo projeto, Mariana Nunes Dantas e Michel Silva Reis, na Coordenação do Curso de Fisioterapia, situado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, rua Prof Rodolpho Paulo Rocco, s/n, 8o andar ala E, sala 3 (8E-03), Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, ou pelos telefones 3938-2223 ou 976756116. Havendo necessidade, será possível, ainda, entrar em contato com o Comitê de Ética (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ, localizado no 7º. Andar, ala E, do HUCFF na Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n.º 255 - Cidade Universitária/Ilha do Fundão Rio de Janeiro/RJ - CEP: 21.941-913 Tel: 3938-2480 / Fax: 3938-2481 horário de funcionamento das 8h às 16h. O cep se trata de um grupo de pessoas que avalia a execução e a segurança do estudo para os participantes da pesquisa.

Garantia de liberdade: A participação é voluntária e caso você queira desistir de participar da pesquisa, poderá fazê-lo em qualquer tempo e no momento em que desejar sem nenhum prejuízo. Lembramos, assim, que sua recusa não trará nenhum prejuízo à relação com o pesquisador ou com a instituição e sua participação não é obrigatória.

Direito de confidencialidade e acessibilidade: Os resultados de suas avaliações, bem como seu prontuário, serão de responsabilidade dos pesquisadores responsáveis pelo projeto e você terá direito de conhecer os resultados. As informações obtidas durante as avaliações e a fisioterapia serão mantidas em sigilo pela equipe e não poderão ser consultadas por outras pessoas sem sua autorização por escrito. Estas informações, no entanto, poderão ser utilizadas para divulgação dos resultados deste estudo em reuniões, eventos e congressos científicos nacionais e internacionais, como também para publicação dos dados em revistas e jornais científicos. Garantimos sua privacidade, não divulgando nenhum dado pessoal que possibilite sua identificação.

Despesas e compensações: Você não terá, em momento algum, despesas financeiras pessoais. As despesas, assim, se talvez acontecer, serão de responsabilidade dos próprios pesquisadores. Também, não haverá compensação financeira relacionada à sua participação e os pesquisadores não receberam qualquer remuneração.

Em caso de dúvidas ou questionamentos, você pode se manifestar agora ou em qualquer momento do estudo para explicações adicionais.

Consentimento

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu _____, discuti com o(a) pesquisador (a) sobre a minha decisão em particular nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma via desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha. acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado.

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Data:____/____/____

Nome do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

Data:____/____/____

FICHA DE AVALIAÇÃO PROJETO AVC

Data: ____/____/____ **Pront.** _____

Nome: _____

D.Nasc.: _____ **Idade:** _____ **Sexo:** _____ **Peso:** _____

Altura: _____ **IMC:** _____ **Tabagista:** _____ **Etilista:** _____

AVE: () Hemorrágico () Isquêmico **Hemisfério:** () Direito () Esquerdo

Tempo de lesão: _____ () HAS () Diabete () IAM prévio

Medicações: _____

Observação: _____

Sinais Vitais			
PA:	FC:	SpO2:	FR:
VFC – Supino			
Hora inicial:		Hora final:	
VFC – Sentado			
Hora inicial:		Hora final:	