

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

THAIS REGINA BELLI

ESTUDO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA APÓS ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL

Uberaba
2020

THAIS REGINA BELLI

ESTUDO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA APÓS ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, área de concentração Avaliação e Intervenção em Fisioterapia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo José Luvizutto

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Elias Vieira de Carvalho

Uberaba

2020

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

B384e Belli, Thais Regina
Estudo da variabilidade da frequência cardíaca após acidente vascular cerebral / Thais Regina Belli. -- 2020.
62 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2020
Orientador: Prof. Dr. Gustavo José Luvizutto
Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Elias Vieira de Carvalho
Encadernação composta por dois artigos científicos

1. Acidente vascular cerebral - Reabilitação. 2. Frequência cardíaca. I. Luvizutto, Gustavo José. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.831-005.1

THAIS REGINA BELLI

ESTUDO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA APÓS ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, área de concentração Avaliação e Intervenção em Fisioterapia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia.

Aprovada em: 25 de março de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gustavo José Luvizutto
Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Prof. Dr. Octavio Barbosa Neto
Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Profa. Dra. Fernanda Regina de Moraes
Universidade de Uberaba (UNIUBE)

AGRADECIMENTOS

Aos meus **Pais e avó** por sempre me incentivarem.

Ao meu **esposo** pela paciência e auxílio.

Aos **docentes** pela inspiração.

Aos **pacientes** pela possibilidade de auxílio em benefício de um bem comum.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”. – **Madre Teresa de Calcutá**

RESUMO

Introdução: As doenças cerebrovasculares podem influenciar o sistema nervoso autônomo. Estudos demonstraram que a variabilidade da frequência cardíaca está relacionada à gravidade do acidente vascular cerebral, com alguns valores preditivos de mortalidade e sugerem que há desequilíbrio autonômico, principalmente na atividade simpática, com possibilidade de aumento da variabilidade da frequência cardíaca através de programas de reabilitação. Na manobra de arritmia sinusal respiratória é possível avaliar a modulação parassimpática sobre o controle autonômico da frequência cardíaca. A avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca no Acidente Vascular Cerebral ainda é pouco utilizada. **Objetivo:** Avaliar fatores e a efetividade de programa de reabilitação que interferem na Variabilidade da Frequência Cardíaca de pacientes após Acidente Vascular Cerebral. **Método:** Para revisão sistemática, adotou-se o checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* e para desenvolvimento da estratégia de busca, utilizamos a estratégia *Patient-Intervention-Comparison-Outcomes-Study*. Realizou-se busca em bases de dados virtuais, nos idiomas inglês, português e espanhol. Já no estudo experimental, foram avaliados indivíduos com até 72h pós acidente vascular cerebral isquêmico, conscientes, por meio de cardiofrequencímetro, os quais realizaram manobra de arritmia sinusal respiratória. **Resultados:** Obtivemos 88 estudos das bases de dados, os quais quatro finalizaram o processo de inclusão, exclusão e elegibilidade. No estudo experimental foram avaliados 42 pacientes divididos em 2 grupos. **Conclusão:** Demonstrou-se a possibilidade de modulação da Variabilidade da Frequência Cardíaca nos pacientes pós Acidente Vascular Cerebral isquêmico durante protocolos de mobilizações ou atividades físicas observadas nos estudos revisados e com o estudo experimental, observamos que a manobra de arritmia sinusal respiratória influencia na variabilidade da frequência cardíaca em ambos os grupos.

Palavras-chave: Variabilidade da Frequência Cardíaca. Acidente Vascular Cerebral Agudo. Acidente Vascular Cerebral. Arritmia Sinusal Respiratória. Reabilitação.

ABSTRACT

Introduction: Cerebrovascular diseases can influence the autonomic nervous system. Studies have shown that heart rate variability is related to the severity of stroke, with some predictive values of mortality and suggest that there is an autonomic imbalance, especially in sympathetic activity, with the possibility of increasing heart rate variability through rehabilitation programs. In the respiratory sinus arrhythmia maneuver, it is possible to assess parasympathetic modulation on autonomic heart rate control. The assessment of Heart Rate Variability in Stroke is still little used. **Objective:** To evaluate factors and the effectiveness of a rehabilitation program that interfere in the Heart Rate Variability of patients after a stroke. **Method:** For systematic review, the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes checklist was adopted and for the development of the search strategy, we used the Patient-Intervention-Comparison-Outcomes-Study strategy. A search was conducted in virtual databases, in English, Portuguese and Spanish. In the experimental study, individuals with up to 72h after ischemic stroke were evaluated, conscious, by means of a cardiofrequency meter, who performed a maneuver of respiratory sinus arrhythmia. **Results:** We obtained 88 studies from the databases, four of which completed the process of inclusion, exclusion and eligibility. In the experimental study, 42 patients were divided into 2 groups. **Conclusion:** The possibility of modulating Heart Rate Variability in patients after ischemic stroke during protocols of mobilizations or physical activities observed in the reviewed studies and with the experimental study was demonstrated, we observed that the maneuver of respiratory sinus arrhythmia influences the variability of the respiratory sinus. heart rate in both groups.

Keywords: Heart Rate Variability. Acute Stroke, Stroke. Respiratory Sinus Arrhythmia. Rehabilitation.

RESUMEN

Introducción: las enfermedades cerebrovasculares pueden influir en el sistema nervioso autónomo. Los estudios han demostrado que la variabilidad de la frecuencia cardíaca está relacionada con la gravedad del ictus, con algunos valores predictivos de mortalidad y sugieren que existe un desequilibrio autonómico, especialmente en la actividad simpática, con la posibilidad de aumentar la variabilidad de la frecuencia cardíaca a través de programas de rehabilitación. En la maniobra de arritmia sinusal respiratoria, es posible evaluar la modulación parasimpática en el control autónomo de la frecuencia cardíaca. La evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el accidente cerebrovascular aún se utiliza poco. **Objetivo:** Evaluar los factores y la efectividad de un programa de rehabilitación que interfieren en la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca de los pacientes tras un ictus. **Método:** Para la revisión sistemática, se adoptó la lista de verificación Preferred Reporting Items for Systematic Reviews y Metanálisis y para el desarrollo de la estrategia de búsqueda se utilizó la estrategia Paciente-Intervención-Comparación-Resultados-Estudio. Se realizó una búsqueda en bases de datos virtuales, en inglés, portugués y español. En el estudio experimental se evaluó conscientemente mediante un cardiofrecuencia a individuos con hasta 72 h de ictus isquémico, quienes realizaron una maniobra de arritmia sinusal respiratoria. **Resultados:** Se obtuvieron 88 estudios de las bases de datos, cuatro de los cuales completaron el proceso de inclusión, exclusión y elegibilidad. En el estudio experimental, 42 pacientes se dividieron en 2 grupos. **Conclusión:** Se demostró la posibilidad de modular la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en pacientes después de ictus isquémico durante los protocolos de movilizaciones o actividades físicas observadas en los estudios revisados y con el estudio experimental, observamos que la maniobra de arritmia sinusal respiratoria influye en la variabilidad del seno respiratorio. frecuencia cardíaca en ambos grupos.

Palabras clave: Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. Ictus Agudo. Ictus. Arritmia Sinusal Respiratoria. Rehabilitación.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma para seleção dos artigos	22
Figura 2	Análise gráfica do risco de viés dos estudos incluídos. Vermelho: alto; verde: baixo; em amarelo: incerto	27
Figura 3	Esquematização da coleta de dados	40
Figura 4	Matriz de correlação entre as variáveis estudadas – Figura de séries temporais da avaliação 10 minutos	45
Figura 5	Matriz de correlação entre as variáveis estudadas – figura de séries temporais da avaliação ASR1	46
Figura 6	Matriz de correlação entre as variáveis estudadas – figura de séries temporais da avaliação ASR2	47
Figura 7	Correlações de spearman	48
Figura 8	Valores de VFC no domínio tempo antes e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória no grupo AVC e controle	49
Figura 9	Valores de VFC no domínio frequência antes e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória no grupo avc e controle	50
Figura 10	Valores não-lineares de VFC antes e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória nos dois grupos	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas, clínicas e valores de VFC na amostra estudada	42
Tabela 2	Regressão múltipla entre dados demográficos e clínicos com variáveis lineares da VFC	43
Tabela 3	Regressão linear entre dados demográficos e clínicos com variáveis não-lineares da VFC	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Características dos estudos	23
Quadro 2	Variáveis avaliadas pelos autores nos quatro estudos incluídos	24
Quadro 3	Análise geral do risco de viés	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Aceleração
ApEn	Approximate Entropy
ASR	Arritmia Sinusal Respiratória
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
DC	Desaceleração
DFA	Detrended Fluctuation Analysis
DN	Deterioração Neurológica
DN	Deterioração Neural
DP	Desvio Padrão
ECG	Escala De Coma De Glasgow
ECNR	Ensaio Clínico Não Randomizado
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FC	Frequência Cardíaca
HADS	Escala Hospitalar De Ansiedade E Depressão
HF	High-Frequency
InHF	Natural Logarithm Of HF Power
LF	Low Frequency
LF/HF	Relação LF/HF
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MoCA	The Montreal Cognitive Assessment Scale
MP	Mobilização Precoce
NIHSS	National Institute Of Health Stroke Scale
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PUBMED	National Library of Medicine National Institutes of Health
QV	Qualidade De Vida
RMSSD	Root-Mean-Square Difference Of Successive Normal R–R Intervals
RR	Intervalo entre duas ondas R
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
SDNN	Standard Deviation Of Normal R–R Intervals
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SPO2	Saturação Periférica De Oxigênio
SSS	Escandinava Stroke Scale
START	State Of The Art Through Systematic Review
TE	Trombólise Endovenosa
UFTM	Universidade Federal do Triângulo Mineiro
VFC	Variabilidade Da Frequência Cardíaca
VLF	Very Low-Frequency

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO GERAL	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3	MATERIAIS E MÉTODO	16
4	RESULTADO E DISCUSSÃO	17
4.1	EFEITO DE PROGRAMAS DE REABILITAÇÃO NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA	17
4.2	ESTUDO DO CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO NA GRAVIDADE DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO E APÓS MANOBRA DE ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA	34
5	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é umas das principais causas de morbidade e mortalidade nos países industrializados, e a principal causa de incapacidade crônica em adultos (MEHTA, 1998; POWERS et al., 2018; WHO, 2019). Após o AVC, em mais de 70% dos indivíduos pode-se observar sequelas motoras, sensoriais ou cognitivas, as quais podem ser leves e transitórias ou graves e incapacitantes, mas também relacionada ao sistema nervoso autônomo, podendo levar a alterações relacionadas à Frequência Cardíaca (FC) (BRASIL, 2013).

É descrito que a partir das mudanças ocorridas no aspecto cerebrovascular em indivíduos após Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi), sugere-se a necessidade de adaptação autonômica, que pode estar associada ao aumento da morbidade (LOMBARDI, 2000; SHIELDS, 2009). Estudos transversais e longitudinais sugerem que o desequilíbrio autonômico com a atividade simpática aumentada e parassimpática diminuída, está associado ao risco aumentado de AVC, além de desfecho desfavorável à longo prazo (NUSSINOVITCH et al., 2009; ARCHIZA et al., 2013).

A avaliação da gravidade do quadro neurológico do paciente com AVC na fase aguda é realizada por meio de escalas específicas, como a NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*), a qual avalia de forma quantitativa o déficit neurológico e prevê a extensão da lesão (ORTIZ; SACCO, 2007). Alguns autores demonstraram que a redução da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é um indicador de pior prognóstico, como o AVC, mas seus valores prognósticos ainda são inconsistentes (SHIELDS, 2009).

Devido à influência da respiração sobre o Sistema Nervoso Autônomo (SNA), alguns estudos têm avaliado a VFC durante as sessões em que se utilizam técnicas com exercícios respiratórios (SHIELDS, 2009). Uma vez influenciada pelo SNA, há possibilidade da ASR promover estabilização do fluxo sanguíneo cerebral (MAJA et al., 2015), consequentemente estabilizando-o em uma situação de isquemia, como no AVC isquêmico.

Uma vez que a VFC é um preditor de morbidade e mortalidade, e que alterações cardíacas aumentam o risco de morte após AVC (PROSSER et al., 2007) e podem estar relacionados com desfechos desfavoráveis (BASSI et al., 2007),

apresenta-se a necessidade de maiores estudos para elucidação dos mecanismos autonômicos moduladores e repercussões clínicas da VFC frente aos processos de reabilitação nesses pacientes. Devido à escassez de estudos que abordam essa temática, não há consenso sobre esse efeito.

2 OBJETIVOS

O objetivo geral será cumprido e atendido por meio dos objetivos específicos que consistem na elaboração de dois artigos científicos.

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar fatores e a efetividade de programa de reabilitação que interferem na Variabilidade da Frequência Cardíaca de pacientes após Acidente Vascular Cerebral.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Realizar uma revisão sistemática da literatura a qual apresente a Variabilidade da Frequência Cardíaca como método de avaliação do paciente com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo, com finalidade de apontar a resposta da modulação autonômica cardíaca frente a programas de reabilitação.
2. Elaborar um estudo experimental, caso-controle afim de responder duas perguntas: 1) Os dados clínicos e demográficos dos pacientes na fase aguda do Acidente Vascular Cerebral interferem na Variabilidade da Frequência Cardíaca? 2) a manobra de arritmia respiratória altera os valores de Variabilidade da Frequência Cardíaca dos pacientes na fase aguda do Acidente Vascular Cerebral e grupo controle?

3 MATERIAIS E MÉTODO

Foram utilizadas metodologias distintas nos dois artigos apresentados, as quais estão descritas especificamente em cada um.

Para revisão sistemática, adotou-se o checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Metanálises), Shamseer et al., 2015, e para desenvolvimento da estratégia de busca, utilizamos a estratégia *Patient-Intervention-Comparison-Outcomes-Study* (PICOS). Realizou-se busca em bases de dados virtuais *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PUBMED), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Cochrane, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) nos idiomas inglês, português e espanhol. Adotamos critérios também de inclusão, exclusão e elegibilidade de estudos.

No estudo experimental, foram avaliados indivíduos com idade superior a 18 anos divididos em dois grupos com amostras por conveniência: Grupo AVC e Grupo Controle. Foi realizada coleta dos dados clínicos e demográficos e sinais vitais dos indivíduos, os quais deveriam estar com até 72h pós acidente vascular cerebral isquêmico e conscientes. Esses foram avaliados por meio de um cardiofrequencímetro e realizaram manobra de arritmia sinusal respiratória.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão foram organizados por meio da apresentação de dois artigos científicos, que abordaram o cumprimento dos objetivos estabelecidos na presente pesquisa.

4.1 EFEITO DE PROGRAMAS DE REABILITAÇÃO NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: O sistema nervoso autônomo é influenciado por doenças cerebrovasculares devido aos fatores de risco para seu desenvolvimento. Estudos demonstraram que a Variabilidade da Frequência Cardíaca está relacionada à gravidade do Acidente Vascular Cerebral e sugerem que há desequilíbrio autonômico, principalmente na atividade simpática, com possibilidade de aumento da Variabilidade da Frequência Cardíaca através de programas de reabilitação. A avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca no Acidente Vascular Cerebral ainda é pouco utilizada. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática da literatura a qual apresente a Variabilidade da Frequência Cardíaca como método de avaliação do paciente com Acidente Vascular Cerebral isquêmico agudo, com finalidade de apontar a resposta da modulação autonômica cardíaca frente a programas de reabilitação. **Métodos:** Adotou-se o checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* e para desenvolvimento da estratégia de busca, utilizamos a estratégia PICOS. As bases de dados para busca foram *National Library of Medicine National Institutes of Health*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, *Cochrane*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* e *Scientific Electronic Library Online*, nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando os termos “HEART RATE VARIABILITY” AND STROKE AND REHABILITATION. A avaliação de qualidade foi realizada por meio da estratégia Notas, Recomendação, Desenvolvimento e Avaliação. Incluíram-se ensaios clínicos nos quais indivíduos com Acidente Vascular Cerebral isquêmico fossem os sujeitos, a avaliação do Sistema Nervoso Autônomo realizada por meio da Variabilidade da Frequência Cardíaca, inclusão de grupo controle e apresentação do desfecho incluindo a modulação da

Variabilidade da Frequência Cardíaca a partir de um programa de reabilitação. Foram excluídos: artigos duplicados; revisões sistemáticas; artigos indisponíveis na íntegra, capítulos ou resumos; estudos experimentais; estudos de caso ou série de casos; caso-controle; estudos transversais; estudos de coorte e *off topics*. **Resultados:** Obtivemos 88 estudos os quais quatro finalizaram o processo de inclusão, exclusão e elegibilidade. Três dos quatro estudos selecionados apontaram modulação autonômica cardíaca de forma significativa através da análise das variáveis lineares da frequência cardíaca em pacientes pós Acidente Vascular Cerebral isquêmico durante mobilizações e prática de exercícios. **Conclusão:** Demonstrou-se a possibilidade de melhora da Variabilidade da Frequência Cardíaca nos pacientes pós Acidente Vascular Cerebral isquêmico durante protocolos de mobilizações ou atividades físicas.

Palavras-chave: Variabilidade da Frequência Cardíaca. Acidente Vascular Cerebral Agudo. Acidente Vascular Cerebral. Reabilitação.

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é umas das principais causas de morbidade e mortalidade nos países industrializados, e a principal causa de incapacidade crônica em adultos (METHA, 1998; POWERS et al., 2018; WHO, 2019). Após o AVC, em mais de 70% dos indivíduos pode-se observar sequelas motoras, sensoriais ou cognitivas, as quais podem ser leves e transitórias ou graves e incapacitantes, mas também relacionada ao sistema nervoso autônomo, podendo levar a alterações relacionadas à Frequência Cardíaca (FC) (BRASIL, 2013).

As doenças cerebrovasculares influenciam o comportamento do sistema nervoso autônomo por ser um fator de risco para seu desenvolvimento (THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010; KEENAN; SHAW, 2011). Estudos transversais e longitudinais sugerem que o desequilíbrio autonômico com a atividade simpática aumentada e parassimpática diminuída, está associado ao risco aumentado de AVC, além de desfecho desfavorável à longo prazo (NUSSINOVITCH et al., 2009; ARCHIZA et al., 2013). Alguns autores demonstraram que a redução da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é um indicador de pior prognóstico, como o AVC, mas seus valores prognósticos ainda são inconsistentes (SHIELDS, 2009).

A VFC é o resultado de mudanças adaptativas na FC causadas nos sistemas simpático e parassimpático frente a um estímulo (VANDERLEI et al., 2009). Informações aferentes e inibições promovem a condução de respostas das vias simpática e parassimpática do coração, que modificam a FC conforme necessidade. A partir desse conceito, alterações na FC são definidas como VFC e são preditoras para identificação de processos relacionados ao Sistema Nervoso Autônomo (SNA) (VANDERLEI et al., 2009).

Estudos demonstraram que a baixa resposta de VFC está relacionada à maior gravidade do AVC, além de valores preditivos de mortalidade (KEENAN; SHAW, 2011; THAYER; LANE, 2007; THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010).

Os resultados do estudo de Xu et al. (2016), demonstram que a capacidade de aceleração e desaceleração da FC diminuíram em pacientes com AVC isquêmico hemisférico, refletindo uma diminuição na modulação vagal e simpática, assim como também foram correlacionados com a gravidade do quadro neurológico (HILZ et al., 2011).

A necessidade da reabilitação nos pacientes pós AVC está relacionada com o prognóstico da doença. Recomenda-se que a reabilitação seja realizada precocemente, preferencialmente durante a hospitalização após as primeiras 24 horas do ictus (THE AVERT TRIAL COLLABORATION GROUP, 2015). A reabilitação deve seguir conforme intensidade proporcional ao benefício e tolerância previstos, os quais devem ser cuidadosamente avaliados e conduzidos por equipe de reabilitação. Sua importância está relacionada com melhora funcional dos indivíduos após AVC, principalmente os que apresentam déficits funcionais residuais ao tratamento no intra-hospitalar (POWERS et al., 2018).

O processo de reabilitação pode modular a FC após o AVC. Ao processo de avaliação da resposta autonômica nos pacientes pós AVC, há evidências acerca da modulação cardíaca por meio de processos de reabilitações funcionais. O componente da VFC *Very Low-Frequency* (VLF), o qual pode ser descrito como um preditor de prognóstico clínico em pacientes com doenças cardiovasculares, foi analisado durante 24 horas nos pacientes pós AVC no estudo de Harunobu e Yuusuke, (2015). Observou-se relação negativa significativa durante o tempo de inatividade desses pacientes (principalmente período de sono) e positiva, quando

comparado a atividades realizadas. Em estudo de Nozoe et al., 2018, os resultados demonstraram aumento da atividade simpática durante a mobilização precoce.

Uma vez que a VFC é um preditor de morbidade e mortalidade, e que alterações cardíacas aumentam o risco de morte após AVC (PROSSER et al., 2007) e podem estar relacionados com desfechos desfavoráveis (BASSI et al., 2007), apresenta-se a necessidade de maiores estudos para elucidação dos mecanismos autonômicos moduladores e repercussões clínicas da VFC frente aos processos de reabilitação nesses pacientes. Devido à escassez de estudos que abordam essa temática, não há consenso sobre esse efeito, pois nenhuma revisão sistemática sobre o assunto foi realizada. Dessa forma, há possibilidade de desenvolvimento de programas de reabilitação específicos e eficazes, permitindo maior estabilidade cardiovascular, ganhos funcionais e qualidade de vida nos indivíduos após AVC. Portanto, o objetivo dessa revisão foi avaliar a efetividade de programas de reabilitação na VFC de pacientes após AVC.

MATERIAIS E MÉTODO

No desenvolvimento dessa revisão sistemática da literatura foram adotados itens recomendados no protocolo de revisão sistemática, por meio do checklist PRISMA (Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Metanálises) (SHAMSEER et al., 2015). A revisão está em análise para registro no PROSPERO.

Para desenvolvimento da estratégia de busca, assim como critérios de inclusão e exclusão, utilizamos a estratégia PICOS (a) Participantes, b) Intervenções, c) Controle, d) Desfechos e) Desenho do estudo), os quais foram determinados para esse estudo: a) Pacientes com diagnóstico de AVC; b) Protocolo de Reabilitação; c) Qualquer comparação; d) variabilidade da frequência cardíaca e e) ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados.

Na busca virtual de estudos, utilizamos as bases de dados PUBMED, MEDLINE, Cochrane, LILACS e SciELO, nos idiomas português, inglês e espanhol, até setembro/2019. As palavras-chaves e seus sinônimos foram verificados por meio do MESH *terms* (*Medical Subject Headings*) e com auxílio de profissional qualificado para desenvolvimento de estratégia de busca. Dessa forma, foram utilizados os seguintes termos: “HEART RATE VARIABILITY” AND STROKE AND

REHABILITATION. A partir da identificação de outros ensaios publicados, não publicados e complementares foi examinado listas de referência dos estudos identificados. Contatamos autores dos estudos quando dúvidas a respeito da extração de dados; e utilizamos a estratégia de busca no *Science Citation Index* para rastrear artigos importantes.

Foram incluídos estudos nos quais indivíduos com AVC isquêmico fossem os sujeitos, a avaliação do SNA realizada por meio da VFC, inclusão de grupo controle e apresentação do desfecho incluindo a modulação da VFC a partir de um programa de reabilitação. Foram excluídos: artigos duplicados; revisões sistemáticas; artigos indisponíveis na íntegra, capítulos ou resumos; estudos experimentais; estudos de caso ou série de casos; caso-controle; estudos transversais; estudos de coorte e *off topics*. Para a organização de desenvolvimento da análise dos estudos, utilizamos o programa START (*State of the Art through Systematic Review*), desenvolvido pelo Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software da Universidade Federal de São Carlos.

Dois autores dessa revisão avaliaram independentemente os dados dos estudos incluídos. As discrepâncias e a análise dos riscos de viés foram resolvidas por discussão entre os autores e por meio de um formulário de extração de dados padrão, com base nas recomendações da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (HIGGINS et al., 2011). Classificamos o risco de viés para cada domínio como alto ou baixo e fornecemos informações do relatório do estudo, juntamente com a justificativa para nosso julgamento, nas tabelas "Risco de viés".

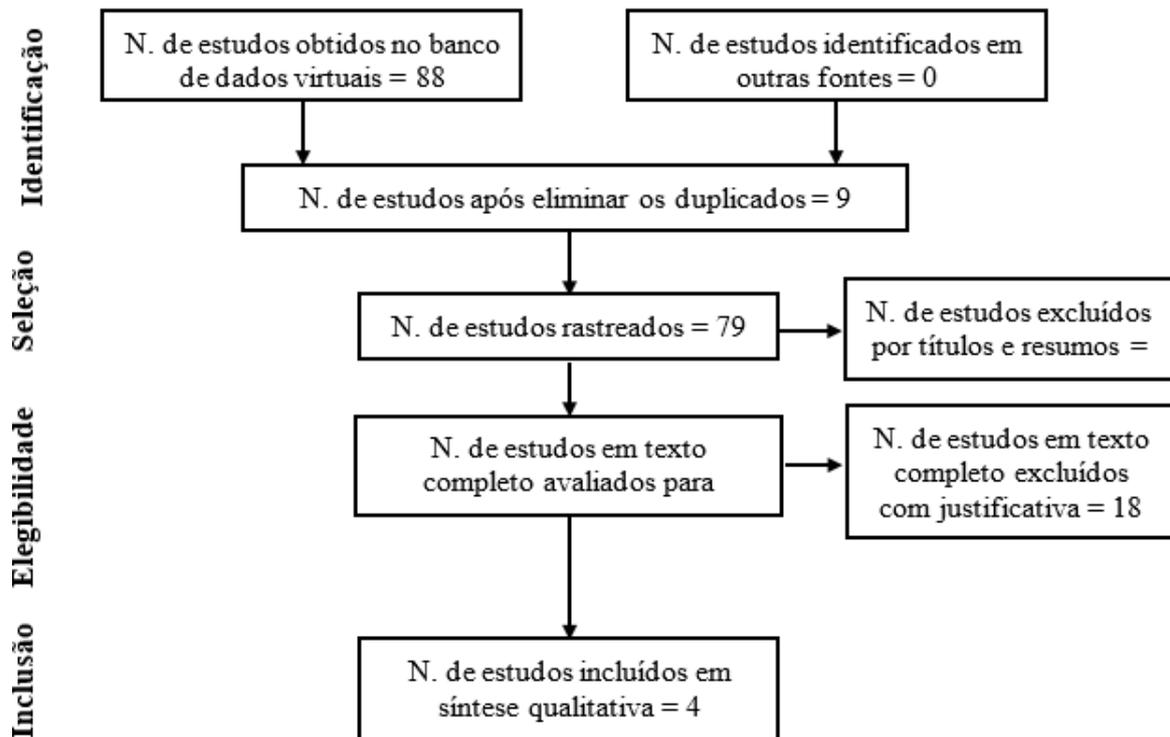
Em nossa revisão, usamos os princípios do sistema de Notas, Recomendação, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE) (GUYATT et al., 2008) para avaliar a qualidade do conjunto de evidências associadas a resultados específicos (variabilidade da frequência cardíaca, incapacidade e funções da vida diária após a alta e à longo prazo).

RESULTADOS

Foram identificados 88 estudos, os quais 62 foram na base PUBMED, 23 na COCHRANE, 3 na LILACS E 0 na SciELO. Após a leitura de títulos e resumos, selecionou-se 22 estudos para análise de elegibilidade, os quais selecionamos quatro

ensaios clínicos randomizados para análise (KATZ-LEURER; SHOCHINA, 2007; BEER et al., 2018; NOZOE et al., 2018; CHEN et al., 2019). Os demais foram excluídos por se tratarem de estudos prospectivos, revisões da literatura e estudos transversais. O fluxograma a seguir, desenha os resultados obtidos (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma para seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

Todos os participantes dos estudos incluídos tiveram diagnóstico de AVC isquêmico. O tamanho total da amostra foi de 172 indivíduos, com idade média de 65 anos, divididos entre grupos, variando de 7 a 36 indivíduos por grupo. Dois estudos são ensaios clínicos randomizados (KATZ-LEURER; SHOCHINA, 2007; CHEN et al., 2019) e dois não-randomizados (BEER et al., 2018; NOZOE et al., 2018).

Em um estudo (NOZOE et al., 2018) não houve descrição de diferença entre grupo intervenção ou controle, uma vez que todos os seus participantes receberam intervenções, porém dividiram os indivíduos conforme a gravidade do AVC (avaliação do NIHSS - *National Institute of Health Stroke Scale*). Os outros três estudos (CHEN et al., 2019; BEER et al., 2018; KATZ-LEURER; SHOCHINA, 2007) organizaram os indivíduos em grupo intervenção e controle. O estudo de Beer et al., 2018 descreve o grupo controle como indivíduos saudáveis. Dois estudos (BEER et al., 2018; KATZ-

LEURER; SHOCHINA, 2007) incluíram somente o primeiro AVC, dois avaliaram os pacientes entre 1 a 10 dias do evento isquêmico (NOZOE et al., 2018; CHEN et al., 2019), um estudo descreveu a avaliação em um momento pós-agudo (BEER et al., 2018) e outro, após 15 dias de ictus (KATZ-LEURER; SHOCHINA, 2007). As características dos estudos incluídos e o grau de recomendação estão demonstradas na quadro 1.

Quadro 1 – Características dos estudos

Autor/Ano	Desenho do estudo	N/Idade	Tempo de AVC (Dias)	Variáveis da VFC	Intervenções	Resultados	GRADE
Nozoe et al., 2018	ECNR	N = 21/71± anos*	1 -10	LF, lnHF e LF/HF	Mobilização precoce com DN (n= 7) e mobilização precoce sem DN (c= 14)	LF/HF é significativa em pacientes com DN na MP; sugere aumento simpático	⊕ Muito baixo
Chen et al., 2019	ECR	N = 68/65± (±=13.5) anos	1 -10	SDNN, LF, HF e LF/HF	Prática de Chan-Chuang qigong (15 minutos por dia) n=33 e C=35	LF/HF é significativa após mobilização quanto ao component e físico da escala de qualidade de vida; sugere aumento do equilíbrio simpato-vagal	⊕⊕ Baixo
Beer et al., 2018	ECNR	N = 19/63± anos*	Pós-agudo	SDNN e RMSSD	Exercícios estáticos e dinâmicos; dupla tarefa; exercício de respiração, por 2 minutos.	SDNN em repouso foi significativamente menor entre os pacientes pós-AVC aos saudáveis; sugere redução simpática	⊕ Muito Baixo
Katz-Leurer and	ECR	N = 64/62±	15	LF, HF	Fisioterapia convencional	Sem alterações na VFC	⊕⊕ Baixo

Shochina, 2007		(±8.5) anos					
----------------	--	-------------	--	--	--	--	--

Legendas: ECNR (Ensaio clínico não randomizado); ECR (Ensaio clínico randomizado); DP (desvio padrão); AVC (Acidente vascular cerebral); VFC (Variabilidade da frequência cardíaca), LF (low frequency), lnHF (natural logarithm of HF power) e LF/HF (relação LF/HF); SDNN (Standard deviation of normal R–R intervals); RMSSD (root-mean-square difference of successive normal R–R intervals); DN (Deterioração neurológica); MP (mobilização precoce). *Autores não reportaram DP. GRADE Working Group grades of evidence: Alta qualidade: É muito improvável que novas pesquisas alterem nossa confiança na estimativa de efeito. Qualidade moderada: É provável que novas pesquisas tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito e podem alterar a estimativa. Baixa qualidade: É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito e provavelmente alterem a estimativa. Qualidade muito baixa: Somos muito incertos sobre a estimativa.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

Todos os estudos avaliaram indivíduos a partir da análise de variáveis lineares da frequência cardíaca, conforme quadro 2.

Quadro 2 – Variáveis avaliadas pelos autores nos quatro estudos incluídos

SIGLA	VFC	SNA/ DOMÍNIO
SDNN	Desvio padrão em todos os intervalos RR	Simpática e Parassimpática – D. Tempo
RMSSD	Raiz quadrada da soma das diferenças entre intervalos RR adjacentes ao quadrado	Parassimpática – D. Tempo
LF	Baixa frequência	Simpática e Parassimpática – D. Frequência
HF	Alta frequência	Parassimpática – D. Frequência
LF/HF	Razão entre baixa e alta frequência	Equilíbrio simpático-vagal – D. Frequência
Média RR	Valor médio da FC	

Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

Em todos os estudos, a intervenção para avaliação baseou-se em mobilizações e prática de exercícios. As intervenções relatadas pelos estudos foram: mobilização precoce (NOZOE et al., 2018), realização de atividade de baixa intensidade associada à meditação (CHEN et al., 2019), cicloergômetro e atividades cognitivas (BEER et al., 2018) e protocolo de mobilização com cicloergômetro, determinado através de testes de resistência ao exercício de forma individual (cicloergômetro, teste de caminhada e

descer e subir escadas) (KATZ-LEURER; SHOCHINA, 2007). Todos os indivíduos do grupo controle realizaram atividades como fisioterapia convencional.

No estudo de Nozoe et al., (2018), houve avaliação das variáveis LH, InHF e a relação LF/HF por meio de um monitor cardíaco e na análise, utilizou o complemento Lab Chart Pro HRV (ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, Austrália). No protocolo para intervenção, realizou somente sedestação; a avaliação compreendeu 5 minutos na posição supina (repouso), seguidos de 5 minutos na posição sentada (mobilização). Os pacientes foram reavaliados após 3 meses do evento.

No estudo de Chen et al., (2019), avaliou-se as variáveis SDNN, LF, HF e LF/HF durante execução da Chan-Chuang qigong, conhecida como terapia da medicina tradicional Chinesa, a qual promove interação entre corpo-mente e relaxamento. Os indivíduos realizaram a técnica por 10 dias, com 15 minutos diários; a avaliação compreendeu 5 minutos por meio de um analisador portátil de VFC (8Z11, *Enjoy Research* Inc., Taiwan); além da aplicação do questionário de qualidade de vida na versão chinesa Short Form-12 (SF-12) e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), utilizada para avaliar emoções negativas.

No estudo de Beer et al, 2018, os indivíduos foram submetidos a um protocolo os quais foram avaliados primeiramente em repouso por 10 minutos, seguido da atividade de preensão palmar por 2 minutos associado à respiração controlada (2 minutos – 6 ciclos em 1min.). Após, realizaram atividade cognitiva (subtrações seriais em 3) e por último, mobilização com cicloergômetro associado a exercício cognitivo. Avaliou-se capacidade cognitiva com o *The Montreal Cognitive Assessment Scale* (MoCA) e o índice de Barthel foi utilizado para avaliar a capacidade funcional. As variáveis observadas foram o delta médio do RR dos pacientes e controle, SDNN e RMSSD através do *Polar Advanced Heart Rate Monitor* (RS800CX).

No estudo de Katz-Leurer e Shochina, (2007), houve avaliação das variáveis LF e HF utilizando um gravador Marquette 8500. Os indivíduos estiveram em repouso por 20 minutos. Após, foram submetidos a treinamento com cicloergometro por 8 semanas, e ao final do programa, realizaram teste de caminhada. Também associaram avaliação de déficits neurológicos por meio do Escandinava *Stroke Scale* (SSS) e Capacidade Funcional (MF).

Todos os estudos incluídos apresentam avaliação de variáveis lineares da frequência cardíaca, porém, não apresentam heterogeneidade de grupos,

intervenções e avaliações. Somente um estudo, dos quatro incluídos, não apresentou resultados significativos em relação às variáveis avaliadas. Todos os estudos excluíram indivíduos os quais apresentaram doenças cardíacas.

No estudo de Nozoe et al., (2018) não houve diferenças significativas na lnHF com valores de repouso para grupo não DN= 4.0 (\pm 3.2–5.2) e grupo DN= 4.7 (\pm 4–5) e valor de $p=0.74$; em relação a LF/HF, não DN= 1.9 (\pm 0.5–3.2), DN= 1.0 (\pm 0.8–3.3) com valor de $p= 0.91$. Durante a mobilização, não houve diferenças significativas na lnHF no grupo não DN=4.9 (\pm 3.3–5.9), DN= 4.6 (\pm 3.9–4.9), com $p= 0.74$, porém a LF/HF foi significativamente maior no grupo DN= 1.7 (DP 0.9–2.6) do que no grupo não DN= 0.6 (\pm 0.4–1.5), com valores de $p= 0.03$.

No estudo de Chen et al., (2019), a relação LF/HF foi maior após mobilização quanto ao componente físico da escala de qualidade de vida (QV), (SF-12) quando comparado ao grupo controle ($p = 0,02$). Os autores não reportam tamanho do efeito e intervalo de confiança dos dados.

O estudo de Beer et al., (2018) apresentou redução significativa das variáveis RR e SDNN entre os indivíduos pós AVC comparados aos indivíduos saudáveis em repouso. Os valores descritos para os grupos: pós AVC RR(ms)= 728.7 \pm 110.1, controle RR(ms)= 847.6 \pm 120.6, com valor de $p=0.002$; pós AVC SDNN(ms)= 32.5 \pm 26.9, controle SDNN(ms)= 48.7 \pm 17.9 com valor de $p= 0.01$.

No estudo de Katz-Leurer e Shochina, (2007), não foram observados valores significativos ao comparar o efeito de interação entre os parâmetros do exercício e da VFC. Os valores apontados para as variáveis foram: grupo tratamento LF= 1248 \pm 1684, grupo controle LF= 1238 \pm 1728, com valor de $p= 0.93$; grupo tratamento HF= 378 \pm 638, grupo controle HF= 667 \pm 150, com valor de $p= 0.33$.

Todos os artigos incluídos foram analisados quanto ao risco de viés, conforme quadro 3.

Quadro 3 – Análise geral do risco de viés

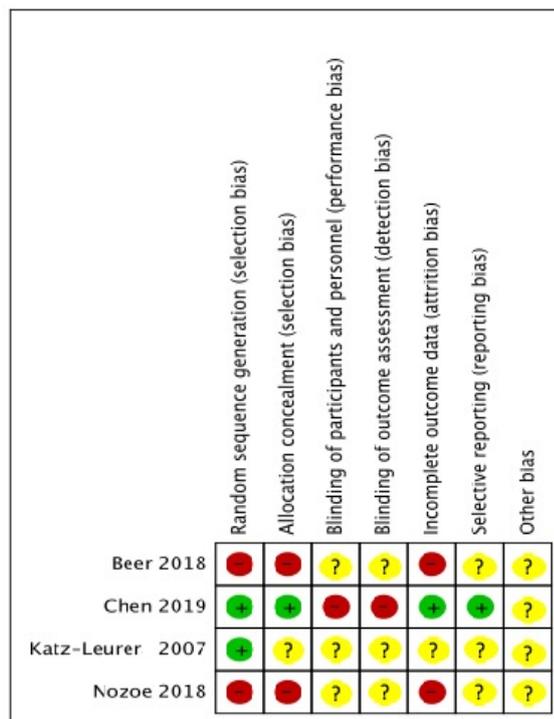
Risco de viés	ALTO RISCO	BAIXO RISCO	INCERTO
Geração de sequencia aleatória	Beer et al., 2018 Nozoe et al., 2018	Chen et al., 2019; Katz-Leurer; Shochina, 2007	NENHUM
Ocultação da alocação	Beer et al., 2018 Nozoe et al., 2018	Chen et al., 2019	Katz-Leurer; Shochina, 2007

Cegamento dos participantes	Chen et al., 2019	NENHUM	Katz-Leurer; Shochina, 2007 Beer et al., 2018 Nozoe et al., 2018
Cegamento dos avaliadores	Chen et al., 2019	NENHUM	Katz-Leurer; Shochina, 2007 Beer et al., 2018 Nozoe et al., 2018
Desfechos incompletos	Beer et al., 2018 Nozoe et al., 2018	Chen et al., 2019	Katz-Leurer; Shochina, 2007
Relato de desfecho seletivo	NENHUM	Chen et al., 2019	Katz-Leurer; Shochina, 2007 Beer et al., 2018 Nozoe et al., 2018

Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

Na figura 2, está expressa a análise gráfica do risco de viés.

Figura 2 – Análise gráfica do risco de viés dos estudos incluídos. Vermelho: alto; verde: baixo; em amarelo: incerto



Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

DISCUSSÃO

Esse estudo de revisão sistemática da literatura compreendeu quatro artigos de ensaios clínicos os quais objetivaram na avaliação da VFC, com metodologias

distintas, a descrição da atividade simpato-vagal após protocolos de reabilitação específicos em pacientes após AVC isquêmico.

Dos quatro estudos incluídos, dois (BEER et al., 2018; KATZ-LEURER; SHOCHINA, 2007) apresentaram o cicloergometro como o principal programa de reabilitação. Dos estudos incluídos, somente o estudo de Beer et al., (2018) apresentou redução significativa das variáveis RR e SDNN entre os indivíduos pós AVC comparados aos indivíduos saudáveis em repouso, o que aponta para um estado de hiperatividade simpática na fase subaguda após o AVC. Nesse estudo, os pacientes não apresentaram acréscimo normal na atividade simpática em resposta às condições de teste, principalmente devido ao estado de repouso. Durante a fase subaguda, segundo esse estudo e demais autores (KATZ-LEURER et al., 2014; RAIMUNDO et al., 2013) aparentemente há alteração fisiológica significativa na capacidade do sistema nervoso autônomo em responder adequadamente às demandas impostas pelas práticas de reabilitação, de modo que somente as grandes demandas alcançam respostas simpáticas esperadas (BEER et al., 2016). Há relação quanto a necessidade da reabilitação voltada ao funcionamento do controle cardíaco autonômico.

No estudo de Nozoe et al., (2018), os pacientes foram identificados com ou sem Deterioração Neural (DN) por meio da pontuação obtida no NIHSS (escala de gravidade utilizada na fase aguda do AVC). Esses indivíduos foram avaliados na fase hospitalar, e utilizou-se somente a mobilização precoce, com a mudança de postura, como método de intervenção. A partir da avaliação de variáveis no domínio da frequência, a relação LF/HF apresentou aumento significativamente no grupo DN (maior pontuação do NIHSS) quando comparada com o grupo sem DN após a mobilização. Uma vez que a relação LF/HF parece demonstrar atuação simpática, segundo os autores, é provável que o aumento da atividade simpática na mobilização esteja associado à DN em pacientes com AVCi agudo. Xiong et al., (2018) relatou que a disfunção autonômica é um dos preditores de pior resultado funcional em pacientes com AVCi agudo, o que pode confirmar a possível ocorrência do aumento da atuação simpática em pacientes com pior classificação do NIHSS (DN).

Chen et al., (2019) realizou em seu estudo uma proposta de interação entre corpo e mente, com a prática da medicina alternativa e complementar. O exercício proposto como intervenção para pacientes hospitalizados pós AVC, descrito como de

baixa intensidade, Chan-Chuang qigong, pode estabilizar o sistema nervoso autônomo e aumentar o tônus parassimpático cardíaco devido principalmente aos efeitos relaxantes da técnica. Concluíram que a relação LF/HF é maior após mobilização quanto ao componente físico da escala de qualidade de vida (QV), (SF-12) quando comparado com o grupo controle. Portanto, durante a permanência hospitalar do AVC subagudo, a força muscular e o equilíbrio simpato-vagal influenciaram o aspecto físico da QV. Com isso, adequação da VFC em pacientes com AVC por meio de protocolo de reabilitação específica pode contribuir para a recuperação das funções físicas e melhora da qualidade de vida.

No estudo de Katz-Leurer e Shochina, (2007), utilizou-se um protocolo de treinamento bastante individualizado para o grupo intervenção, uma vez que realizaram testes de endurance nos indivíduos para aplicação durante a reabilitação. Na avaliação da VFC, não foram encontradas diferenças significativas para todos os resultados medidos, ou seja, nenhum efeito de interação entre os parâmetros do exercício e da VFC nos resultados do estudo foi encontrado. Apesar desse resultado, houve significativa melhora encontrada nos parâmetros funcionais dos indivíduos pós AVC, como subir degraus, assim como o treinamento físico permitiu que os pacientes aumentassem significativamente a carga de trabalho. Como descrito por outros autores (GREGOIRE et al., 1996), o comprometimento autonômico pós AVC contribui para a baixa capacidade aeróbica. Assim, reitera-se a importância da mobilização precoce, reabilitação e treinamento físico-funcional nos pacientes pós AVC.

Os autores apontaram em seus desfechos a real alteração simpato-vagal nos pacientes pós AVC quando submetidos a atividades físicas de qualquer natureza. Dessa forma, a partir desta revisão, é possível descrever significativamente que há modulação autonômica nesses indivíduos. Apesar da divergência metodológica encontrada nos artigos, somente um relatou que não houve alterações da VFC entre os grupos avaliados (KATZ-LEURER; SHOCHINA, 2007), o qual estabeleceu avaliação no domínio da frequência. No estudo de Beer et al., (2018), houve inclusão de variáveis no domínio do tempo, diferente dos outros autores que incluíram avaliações nos dois domínios, os quais observamos alterações significativas das variáveis lineares da VFC nos indivíduos avaliados.

Estudos da VFC demonstram a necessidade de flexibilidade da atividade autonômica para manutenção da qualidade de vida, uma vez que piores capacidades

de adaptação podem provocar disfunções autonômicas, deterioração cardiovascular e aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes após AVC (RAEDT; VOS; KAYSER, 2015). Conforme selecionados, os quatro artigos da revisão relacionam a necessidade de terapias específicas, mobilizações precoces e protocolos de atividade física no aumento da VFC. Essa questão aponta a importância do trabalho de manutenção da funcionalidade, força e atividade muscular para o benefício cardiovascular, já amplamente estudado, inclusive como método de reabilitação cardíaca (PRECOMA et al., 2019).

Esse estudo apresenta limitações como heterogeneidade dos indivíduos avaliados e dos desfechos analisados, o que associado a poucos estudos selecionados, impossibilitou a realização de meta-análise. Porém, trata-se da primeira revisão sistemática abordando esse tema, com a possibilidade de elucidar as principais repercussões autonômicas observadas em pacientes pós AVC submetidos a procedimentos de reabilitação.

CONCLUSÃO

A qualidade das evidências dos ensaios clínicos selecionados foi baixa; portanto, não há conclusões definitivas sobre as principais repercussões autonômicas observadas em pacientes pós AVC submetidos a procedimentos de reabilitação. A aplicabilidade desses resultados pode ser comprometida, pois a maioria dos resultados descritos nessa revisão foi obtida a partir de ensaios clínicos com divergências metodológicas.

Essa revisão destaca a necessidade de realizar ensaios bem projetados neste campo. Os ensaios futuros devem ser adequadamente alimentados e incluir medidas padronizadas de resultados. Sugere-se ensaios clínicos randomizados que abordem uma população heterogênea, e avaliação nos domínios do tempo e frequência, além da análise não linear da FC para estabelecer parâmetros do comportamento simpato-vagal frente à protocolos de reabilitação após o AVC.

REFERÊNCIAS

ARCHIZA, B.; SIMÕES, R. P.; MENDES, R. G.; FREGONEZI, G. A. F.; CATAI, A. M.; BORGHI-SILVA, A. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. **Braz. J. Phys. Ther.**, São Carlos, SP, v. 17, n. 4, p. 401-8, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552013005000100>.

Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbfis/v17n4/1413-3555-rbfis-nahead2462012.pdf>. Acesso em: 13 mar. 2020.

BASSI, A.; COLIVICCHI, F.; SANTINI, M.; CALTAGIRONE, C. Cardiac autonomic dysfunction and functional outcome after ischaemic stroke. **Eur. J. Neurol**, Oxford, US, v. 14, n. 8, p. 917–22, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01875.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17662015/>. Acesso em: 13 mar. 2020.

BEER, N.R.; BORNSTEIN, N. M.; SOROKER, N.; KATZ-LEURER, M. Autonomic cardiac response to static and dynamic muscle contractions in post-stroke and healthy subjects. **Eur. Neurol.**, Basel, CH, v. 75, n. 5-6, p. 207-212, 2016. DOI: <https://dx.doi.org/10.1159/000445769>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27104765/>. Acesso em: 13 mar. 2020.

BEER, N.R; SOROKER, N.; BORNSTEIN, N.; KATZ-LEURER, M. The cardiac autonomic nervous system response to different daily demands among patients at the sub-Acute phase post ischemic stroke and healthy controls. **NeuroRehabilitation.**, Reading, v. 42, n. 4, p. 391-396, 2018. DOI: <https://dx.doi.org/10.3233/NRE-172295>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660948/> Acesso em: 13 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. 72p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_acidente_vascular_cerebral.pdf. Acesso em: 29 mar. 2020.

CHEN, C. H.; HUNG, K. S.; CHUNG, Y. C.; YEH, M. L. Mind–body interactive qigong improves physical and mental aspects of quality of life in patients with stroke: randomized control study. **Eur. J. Cardiovasc. Nurs.**, Amsterdam, v. 18, n. 8, p. 658-66, 2019. DOI: <https://dx.doi.org/10.1177/1474515119860232>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31232097/>. Acesso em: 24 abr. 2020.

CONSTANTINESCU, V.; MATEI, D.; COSTACHE, V.; CUCIUREANU, D.; ARSENESCU-GEORGESCU, C. Linear and nonlinear parameters of heart rate variability in ischemic stroke patients. **Neurol. Neurochir. Pol.**, Warsaw, PL, v. 52, n. 2, p.194-206, 2018. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.10.002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29110883/>. Acesso em: 24 abr. 2020.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G. E.; KUNZ, R.; FALCK-YTTER, Y.; ALONSO-COELLO, P. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ.**, London, BG, v. 336, n. 7650, p. 924-6, 2008. DOI: <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/336/7650/924>. Acesso em: 26 abr. 2020.

GREGOIRE, J.S.; TUCK, S.; YAMAMOTO, Y.; HUGHSON, R. Heart rate variability at rest and exercise: influence of age, gender, and physical training. **Can J Appl Physiol.** Champaign, US, v. 21, p. 455-470, 1996.

HARUNOBU, U.; YUUSUKE, N. Relationship between physical activity and the very low-frequency component of heart rate variability after stroke. **J Stroke Cerebrovasc Dis.**, Philadelphia, US, v. 24, n. 4, p. 840-3, 2015. DOI:

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.026>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680660/>. Acesso em: 24 abr. 2020.

HIGGINS, J. P.; ALTMAN, D. G.; GOTZSCHE, P. C.; JÜNI, P.; MOHER, D.; OXMAN, A. D.; SAVOVIC, J. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ.**, London, BG, v. 343, p. d5928, 2011. DOI:

<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.d5928>. Disponível em:

<https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>. Acesso em: 24 jun. 2020.

HILZ, M. J.; MOELLER, S.; AKHUNDOVA, A.; MARTHOL, H.; PAULI, E.; FINA, P.; SCHWAB, S. NIHSS values predict impairment of cardiovascular autonomic control. **Stroke**, Dallas, US, v. 42, n. 6, p. 1528-33, 2011. DOI:

<https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.607721>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21493903/>. Acesso em: 24 jun. 2020.

KATZ-LEURER, M.; SHOCHINA, M. The influence of autonomic impairment on aerobic exercise outcome in stroke patients. **NeuroRehabilitation.**, Reading, v. 22, n. 4, p. 267-72, 2007.

KATZ-LEURER, M.; ZOHAR, M.; BOUM, A.; KEREN, O. 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.**, London, US, v. 28, n. 1, p. 127-134, 2014.

KEENAN, N. L.; SHAW, K. M. Coronary heart disease and stroke deaths: United States, 2006. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, Atlanta, US, v. 60, n. 1, p. 62-6, 2011.

MEHTA, R. H.; EAGLE, K. Secondary prevention in acute myocardial infarction. **BMJ.**, London, BG, v. 316, p. 838-42, 1998.

NOZOE, M.; YAMAMOTO, M.; KOBAYASHI, M.; KANAI, M.; KUBO, H.; SHIMADA, S. Heart rate variability during early mobilization in patients with acute ischemic stroke. **Eur Neurol.**, Basel, CH, v. 80, n.1-2, p.50-54, 2018. DOI:

<https://dx.doi.org/10.1159/000492794>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30205405/>. Acesso em: 22 out. 2020.

NUSSINOVITCH, U.; KATZ, U.; NUSSINOVITCH, M.; NUSSINOVITCH, N. Deepbreathtest for evaluation of autonomic nervous system dysfunction in familial dysautonomia. **Isr. Med. Assoc. J.**, Tel Aviv, IL, v. 11, n. 10, p. 615-8, 2009.

POWERS, W. J. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. **Stroke**, Dallas, US, v. 49, p. 46–99, 2018.

PRECOMA, D. B.; OLIVEIRA, G.M.M.; SIMÃO, A.F.; DUTRA, O.P.; COELHO, O.R.; IZAR, M.C.O. Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol.** v.113, n. 4, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20190204>. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-prevencao-cardiovascular-portugues.pdf>. Acesso em: 22 out. 2020.

PROSSER, J.; MACGREGOR, L.; LEES, K.R.; DIENER, H.C.; HACKE, W.; DAVIS, S. *et al.* Predictors Of Early Cardiac Morbidity And Mortality After Ischemic Stroke. **Stroke**, Dallas, US, v. 38, n. 8, p. 2295–2302, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.106.471813>. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/strokeaha.106.471813>. Acesso em: 22 out. 2020.

RAEDT, S.; VOS, A.; KEYSER, J. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: An underexplored therapeutic area? **J Neurol Sci.** Amsterdam, v. 348, p. 24-34, 2015. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.12.007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25541326/>. Acesso em: 26 abr. 2020.

RAIMUNDO, D. R.; ABREU, L. C.; ADAMI, F.; VANDERLEI, F. M.; CARVALHO, T. D.; MORENO, I. L. *et al.* Heart rate variability in stroke patients submitted to an acute bout of aerobic exercise. **Transl. Stroke. Res.**, Estados Unidos, v. 4, p. 488-499, 2013.

RAPHAELY, B. N., SOROKER, N., BORNSTEIN, N. M.; KATZ-LEURER, M. The cardiac autonomic nervous system response to different daily demands among patients at the sub-acute phase post ischemic stroke and healthy controls. **Neurorehabilitation.**, Reading, v. 42, n. 4, p. 391-396, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3233/nre-172295>. Acesso em: 22 Out. 2020.

SHAMSEER, L.; MOHER, D.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (Prisma-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ.**, London, BG, v. 350, p. G7647, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/BMJ.G7647>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g7647>. Acesso em: 22 out. 2020.

SHIELDS, R. W. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. **Cleve Clin. J. Med.**, Chevaland, US, v. 76, n.2, p. 37-40, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.08> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19376980/>. Acesso em: 22 out. 2020.

THE AVERT TRIAL COLLABORATION GROUP. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): A randomised controlled trial. **The Lancet**, Hungria, v. 386, n. 9988, p. 46-55, 2015. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60690-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60690-0). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)60690-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)60690-0/fulltext) Acesso em: 18 mar. 2020.

THAYER, J. F.; LANE, R. D. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. **Biol. Psychol.** Amsterdam, v. 74, p. 224–42,

2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.013>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/6618479_The_role_of_vagal_function_in_the_risk_for_cardiovascular_disease_and_mortality. Acesso em: 22 out. 2020.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **Int. J. Cardiol.**, Amsterda, v. 141, p. 122–31, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19910061/>. Acesso em: 22 out. 2020.

VANDERLEI, L. C.; PASTRE, C.; HOSHI, R.; CARVALHO, T.; GODOY, M. F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.**, São José do Rio Preto, SP, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-76382009000200018>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76382009000200018&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 22 out. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. “**World Heart Day 217**”. 2019. Disponível em: http://.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day-2017/en/. Acesso em: 22 out. 2020.

XIONG, L.; TIAN, G.; LEUNG, H.; SOO, Y. O. Y.; CHEN, X.; IP, V. H. L. *et al.* Autonomic dysfunction predicts clinical outcomes after acute ischemic stroke: a prospective observational study. **Stroke**, Dallas, US, v. 49, p. 215–218, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019312>>. Acesso em: 22 out. 2020.

XU, Y. H., WANG, X. D., YANG, J. J., ZHOU, L.; PAN, Y.C. Changes Of Deceleration And Acceleration Capacity Of Heart Rate In Patients With Acute Hemispheric Ischemic Stroke. **Clin. Interv. Aging**. Auckland, NZ, v.11, p. 293–298, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S99542>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042028/>. Acesso em: 22 out. 2020.

4.2 ESTUDO DO CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO NA GRAVIDADE DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO E APÓS MANOBRA DE ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA

RESUMO

Introdução: As doenças cerebrovasculares podem influenciar o sistema nervoso autônomo. Estudos demonstraram que a variabilidade da frequência cardíaca está relacionada à gravidade do acidente vascular cerebral e tem alguns valores preditivos de mortalidade. Na manobra de arritmia sinusal respiratória é possível avaliar a modulação parassimpática sobre o controle autônomo da Frequência Cardíaca.

Objetivo: Responder duas perguntas: 1) Os dados clínicos e demográficos dos

pacientes na fase aguda do Acidente Vascular Cerebral interferem na Variabilidade da Frequência Cardíaca? 2) A manobra de arritmia respiratória altera os valores de Variabilidade da Frequência Cardíaca dos pacientes na fase aguda do Acidente Vascular Cerebral e grupo controle? **Método:** Avaliados indivíduos com até 72h pós acidente vascular cerebral isquêmico, conscientes, através de um cardiófrecuencímetro. Para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, garantiu-se o *steady state* anteriormente a gravação e após 10 minutos, realizou-se manobra de arritmia sinusal respiratória. **Resultados:** Todos os avaliados através do *National Institute of Health Stroke Scale* apontaram grau moderado-baixo em gravidade do acidente vascular cerebral. Com a arritmia sinusal respiratória, observamos maiores escores para atividade parassimpática. **Conclusão:** Houve aumento da atividade parassimpática na comparação do grupo Acidente Vascular Cerebral ao controle de acordo com as variáveis estudadas. Observamos que a manobra de arritmia sinusal respiratória influencia na variabilidade da frequência cardíaca em ambos os grupos.

Palavras-chave: Variabilidade da Frequência Cardíaca. Acidente Vascular Cerebral Agudo. Acidente Vascular Cerebral. Arritmia Sinusal Respiratória.

INTRODUÇÃO

As doenças cerebrovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade nos países industrializados, sendo que no Brasil, é a segunda causa de morte e a primeira causa de incapacidade crônica em adultos (WHO, 2019; AHAS, 2018). O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é um evento súbito de origem vascular causado por bloqueio do fluxo sanguíneo ao cérebro (SAPOSNIK et al., 2018). Quanto mais precoce for a identificação do AVC e seu tratamento na fase aguda, melhor o prognóstico à longo prazo (MEHTA; EAGLE, 1998; VANDERLEI et al., 2009; ADAMS et al., 2007).

A avaliação da gravidade do quadro neurológico do paciente com AVC na fase aguda é realizada por meio de escalas específicas, como a NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*), a qual avalia de forma quantitativa o déficit neurológico e prevê a extensão da lesão (ORTIZ; SACCO, 2014). É descrito que a partir das mudanças ocorridas no aspecto cerebrovascular em indivíduos após AVC isquêmico (AVCi), sugere-se a necessidade de adaptação autonômica, que pode estar associada

ao aumento da morbidade (LOMBARDI, 2000; SHIELDS, 2009). Diversos autores sugerem que o desequilíbrio do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) a partir da atividade simpática aumentada e parassimpática diminuída, avaliados por meio da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), está associado ao risco de AVC na população, bem como desfechos desfavoráveis em relação a sua gravidade (VANDERLEI et al., 2009; LOMBARDI, 2000; KEENAN; SHAW, 2006; THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010).

A VFC descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, chamados de intervalos R-R, que são as medidas da variação da frequência cardíaca entre cada par de batimentos em determinado intervalo de tempo, caracterizando a função autonômica cardíaca (VANDERLEI et al., 2009). A VFC está relacionada às influências do SNA sobre o nódulo sinusal, e é considerado um método não invasivo de avaliação das adaptações relacionadas ao SNA (ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). Indivíduos com alta VFC têm melhores respostas a adaptações quando comparados com baixos níveis de VFC, que é frequentemente indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA (ARCHIZA et al., 2013, NUSSINOVITCH et al., 2009).

Em estudo sobre atividades do SNA no AVC isquêmico agudo, Xu et al., 2016 analisou a capacidade de aceleração (AC) e desaceleração (DC) da frequência cardíaca, correlacionada às variáveis SDNN (Desvio padrão em todos os intervalos RR) e RMSSD (Raiz quadrada da soma das diferenças entre intervalos RR adjacentes ao quadrado) e aos escores NIHSS (escala para gravidade do AVC). Observou-se que a AC e DC da frequência cardíaca diminuíram em pacientes com AVC isquêmico hemisférico, refletindo uma diminuição na modulação vagal e simpática, assim como também foram correlacionados com a gravidade do AVC (HILZ et al., 2011).

Constantinescu et al., 2018, com objetivo de investigar a atividade autonômica cardíaca em pacientes com AVCi, utilizou-se o protocolo de teste de respiração profunda. Em seus achados observaram que indivíduos com AVCi esquerdo apresentaram maior controle parassimpático da frequência cardíaca comparado com AVCi direito, cuja modulação parassimpática cardíaca foi reduzida no teste de respiração profunda, sugerindo hiperativação simpática.

Devido à influência da respiração sobre o SNA, alguns estudos têm avaliado a VFC durante as sessões em que se utilizam técnicas com exercícios respiratórios

(SHIELDS, 2009). Exercícios de respiração lenta e profunda têm sido utilizados, independente das condições de saúde, para aumentar o tônus parassimpático (FLORIPES et al., 2014). Esses estudos demonstram que há alterações na VFC em pacientes pós AVC, devido a adaptações advindas do SNA.

A Arritmia Sinusal Respiratória (ASR) é a manobra de aceleração da frequência cardíaca, durante a inspiração, e desaceleração durante a expiração. Pode ser descrita como uma oscilação vagal mediada pela influência do SNA no nó-sinusal e tronco cerebral (MANFRED, 1998). Uma vez influenciada pelo SNA, há possibilidade da ASR promover estabilização do fluxo sanguíneo cerebral (MAJA et al., 2015), consequentemente estabilizando-o em uma situação de isquemia, como no AVC isquêmico. Além da possibilidade de avaliação da função vagal, a ASR pode trazer benefícios para os pacientes pós AVC isquêmico através de exercícios respiratórios durante condutas fisioterapêuticas, as quais podem ser incluídas no tratamento dos pacientes para essa finalidade.

A partir da avaliação da VFC em pacientes pós AVCi agudo, sua relação com a severidade do AVC e impacto da manobra sinusal respiratória, é possível promover alterações autonômicas cardíacas, as quais sejam voltadas para a normalização da modulação por meio de intervenções fisioterapêuticas respiratórias específicas.

O presente estudo teve por objetivo responder duas perguntas: 1) Os dados clínicos e demográficos dos pacientes na fase aguda do AVC interferem na VFC? 2) A manobra de arritmia respiratória altera os valores de VFC dos pacientes na fase aguda do AVC e grupo controle?

A hipótese central deste estudo é que a VFC em pacientes pós AVCi agudo apresentam maior predomínio da atuação vagal, com redução da resposta simpática e aumento da parassimpática durante a manobra de arritmia sinusal respiratória, quando comparado à indivíduos saudáveis. Além disso, quanto maior a gravidade do quadro neurológico menor a VFC de pacientes com AVC na fase aguda.

MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de um estudo experimental, caso-controle, com descrição de variáveis qualitativas e quantitativas, no período de janeiro/2019 a janeiro/2020, na enfermaria neurológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), na UATI UFTM (Projeto Universidade aberta à terceira idade).

O estudo será realizado em adultos, com idade superior a 18 anos, dividido em dois grupos com amostras por conveniência:

1) Grupo AVC: indivíduos internados, recrutados por amostra de conveniência, com diagnóstico de AVC isquêmico agudo por meio de exame de imagem recente (TC ou RNM), com pontuação maior ou igual a 14 na Escala de coma de Glasgow, estabilidade hemodinâmica, com até 72h de ictus.

2) Grupo controle: indivíduos neurologicamente saudáveis, não cardiopatas ou portadores de qualquer comprometimento cardíaco, em uso de medicações vasoativas e não possuir AVC prévio.

Foi realizada coleta dos dados clínicos e demográficos (sexo e idade), sinais vitais (Nível de consciência pela Escala de Coma de Glasgow - ECG, Pressão Arterial Sistólica - PAS, Pressão Arterial Diastólica - PAD, Pressão Arterial Média - PAM, Frequência Cardíaca - FC, Saturação Periférica de Oxigênio - SPO2).

Os pacientes excluídos foram aqueles que apresentaram qualquer instabilidade hemodinâmica durante as avaliações, aqueles que não realizaram o protocolo corretamente ou com qualidade ruim do sinal obtido. Os não incluídos são aqueles com diagnóstico diferente de AVC isquêmico, com qualquer comprometimento cardíaco, crônico ou agudo e/ou em uso de medicações vasopressoras.

a) Variáveis independentes: sexo, idade e escala do NIHSS.

b) Variáveis dependentes: ECG, PAS, PAD, PAM, FC e SPO2. Variáveis lineares no domínio tempo da VFC antes e após manobra de arritmia sinusal respiratória (SDNN - Desvio padrão em todos os intervalos RR, refletindo atividade Simpática e Parassimpática; RMSSD - Raiz quadrada da soma das diferenças entre intervalos RR adjacentes ao quadrado, refletindo atividade Parassimpática; pNN50 - Percentagem da diferença entre intervalos RR adjacentes superiores a 50ms refletindo atividade Parassimpática); variáveis lineares no domínio frequência (LF - *Low-frequency*, refletindo atividade Simpática e Parassimpática; HF - *High-frequency*, refletindo modulação Parassimpática; LF/HF - Razão entre baixa e alta frequência, refletindo o equilíbrio simpático-vagal); variáveis não-lineares – Plot de Poincaré representados quantitativamente pelos índices SD1 (representa a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade relacionado a curta duração de intervalos RR), SD2 (representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade, representa registros de longa duração de intervalos RR); SD1/SD2 (razão entre as

variações curta e longa dos intervalos RR). *Approximate Entropy* (ApEn - entropia aproximada, quantifica regularidade e complexidade de series temporais curtas); *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA - Análise de flutuação diluída, algoritmo para quantificar propriedades de flutuações sem escala).

As variáveis foram coletadas por meio de análise de prontuário dos pacientes ou realizadas durante avaliação à beira do leito.

a) sexo e idade: Avaliação à beira do leito ou prontuário eletrônico dos pacientes.

b) Escala de Coma de Glasgow (ECG): Utilizada para avaliação do nível de consciência de pacientes com lesão cerebral aguda, em três domínios: abertura ocular, resposta verbal e resposta motora, com pontuação mínima de 3 e máxima de 15 (BRENNAN; MURRAY; TEASDALE, 2018).

c) Gravidade do quadro neurológico: Para a avaliação da severidade do AVCi, utilizou-se a escala NIHSS. A escala apresenta 11 itens para pontuação, entre 0 a 4, sendo eles: 1.a) Nível de consciência, 1.b) Orientação (idade e mês), 1.c) Comandos (abrir e fechar olhos e apertar e soltar a mão), 2. Motricidade ocular (voluntária ou olhos de boneca), 3. Campos Visuais, 4. Paresia Facial, 5. Motor membro superior, 6. Motor membro inferior, 7. Ataxia apendicular, 8. Sensibilidade dolorosa, 9. Linguagem, 10. Disartria, 11. Extinção/negligência. Valores mais altos na escala indicam maior gravidade do AVC (CINCURA et al., 2009).

d) Área do infarto: As áreas de isquemia dos pacientes do estudo foram avaliadas por meio de tomografia computadorizada de crânio e/ou Ressonância Nuclear Magnética, por especialista em radiologia e foram classificadas em regiões corticais ou subcorticais.

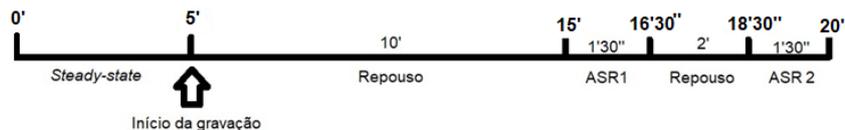
e) Pressão Arterial Sistólica (PAS), diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), FC e SPO2: Realizada à beira do leito por meio de coleta das informações do monitor multiparâmetros Dixtal®.

Para avaliar a VFC, o paciente em deitado em decúbito dorsal, com cabeceira elevada a 30 graus. Utilizou-se um cardiofrequencímetro Polar® modelo S810i, ajustado na frequência de gravação de 5 segundos (1000 Hz), batimento a batimento (RR). O dispositivo é composto de um relógio para captação dos dados e um cronômetro, cinta elástica para ajuste do dispositivo e o eletrodo não adesivo para captação da FC.

O dispositivo com eletrodo foi colocado a beira leito no paciente, por meio da cinta elástica em região de processo xifóide, após umedecer a zona de transmissão com água, ajustando-a de modo que essa fique em contato com a pele. Após o ajuste, o paciente foi submetido a 5 minutos de repouso, permanecendo deitado no leito, sem interação com qualquer pessoa ou objeto, em silêncio e aguardando o informe do examinador para iniciar a gravação da FC.

Após 5 minutos de repouso, o examinador iniciou a gravação da FC, anotando o horário do relógio para identificação dos pacientes, e orientou o repouso por mais 10 minutos, antes da realização do teste de arritmia sinusal respiratória, para garantir o *steady state*. Após o período de 10 minutos de repouso, foi orientado o paciente realizar arritmia sinusal respiratória durante 1 minuto e meio, sendo alternados 5 segundos para inspiração e 5 segundos para expiração. Ao completar esse ciclo, o paciente foi orientado ao repouso por 2 minutos para assim repetir o processo, enquanto o examinador fez uma marcação na gravação através do relógio, para diferenciar do repouso. Finalizando os ciclos respiratórios, o examinador finaliza a gravação da FC (MARÃES, 2010; SANTOS-HISS et al., 2011; PAIVA et al., 2011), conforme figura 3.

Figura 3 – Esquemática da coleta de dados



Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

Após avaliação da VFC, as variáveis lineares extraídas para análise no domínio do tempo foram: SDNN (*desvio padrão da média de todos os intervalos RR, refletindo atividade Simpática e Parassimpática*), RMSSD (*raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, refletindo atividade Parassimpática e pNN50 (percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos, refletindo atividade Parassimpática)*). No domínio da frequência, foram avaliados LF (*Low-frequency, refletindo atividade simpática e parassimpática*), HF (*High-frequency, refletindo modulação parassimpática*) a razão LF/HF (*Razão*

entre baixa e alta frequência, refletindo o equilíbrio simpático-vagal) (KHALED; OWIS; MOHAMED, 2006).

As variáveis não-lineares de avaliação da VFC que ilustram os intervalos RR em padrões geométricos são representadas no Plot de Poincaré, de forma quantitativa pelos índices SD1 (representa a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade relacionado a curta duração de intervalos RR), SD2 (representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade, representa registros de longa duração de intervalos RR); SD1/SD2 (razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR). *Approximate Entropy* (ApEn - entropia aproximada, quantifica regularidade e complexidade de series temporais curtas); *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA - Análise de flutuação diluída, algoritmo para quantificar propriedades de flutuações sem escala) (VANDERLEI et al., 2009; KHALED; OWIS; MOHAMED, 2006; PINCUS, 1995; HARDSTONE et al., 2012).

Os dados obtidos por meio do cardiofrequencímetro serão transferidos para um computador, sendo que a análise quantitativa e qualitativa da VFC será realizada por meio do *software Kubios*® HRV Standard. Os valores foram avaliados nos métodos lineares no domínio do tempo, com as variáveis SDNN, RMSSD e pNN50 e no domínio da frequência, com a relação LF/HF. Assim também foi avaliado o Plot de Poincaré, com os índices SD1 e SD2, para representação geométrica dos intervalos RR nos métodos não lineares, juntamente com os índices ApEn e DFA. Nenhum dos traçados eletrocardiográficos gravados pelo cardiofrequencímetro foi corrigido.

Foi aplicado teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos dados. A associação entre variáveis clínicas e demográficas com a VFC na fase aguda do AVC foi avaliada por meio de regressão linear múltipla entre variáveis independentes e desfechos. Foi realizada correlações de Spearman entre as variáveis estatisticamente significantes na regressão múltipla. A análise da VFC entre o grupo AVC e controle foi realizada por meio do teste T não-pareado. O efeito da manobra sinusal respiratória na VFC na fase aguda do AVC e no grupo controle foi analisada por meio do testes de ANOVA de duas vias com teste *post-hoc* de Tukey. As associações foram consideradas estatisticamente significante quando $p < 0,05$. A análise foi realizada por meio do programa estatístico PRIMIS 8.3.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em parecer sob o número CAAE: 99810818.9.0000.5154. Todos

os pacientes cientes da pesquisa foram apresentados ao Termo de consentimento livre e esclarecido, e assinaram.

RESULTADOS

Na tabela 1 estão apresentados os valores de estatística descritiva dos dados demográficos e clínicos dos grupos avaliados. Observamos aumento estatisticamente significante da PAS ($p = 0.004$) e HF ($p = 0.001$) no grupo AVC comparado ao controle ($p = 0.004$) e redução do LF ($p = 0.001$), LF/HF ($p = 0.001$) e SD2/SD1 ($p = 0.007$) no grupo AVC comparado ao controle.

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e valores de VFC na amostra estudada

	AVC		Controle		p
	Média	DP	Média	DP	
Gênero (M:F)*	8:13		2:19		0.006
Idade	65.95	11.18	67.29	8.40	0.664
ECG	14.67	0.91	15.0	0.0	0.808
Área da lesão			-	-	-
Cortical	11		-	-	-
Subcortical	10		-	-	-
NIHSS	5.04	3.84	-	-	-
FC	78.95	14.55	76.24	11.95	0.512
PAS	142.6	23.98	122.5	18.68	0.004*
PAD	78.90	99.86	78.1	9.28	0.809
PAM	99.86	13.80	92.24	11.49	0.058
SPO2	94.29	2.21	95.76	1.54	0.680
TE	28.57%		-	-	-
SDNN	49.65	40.42	40.91	35.42	0.460
RMSSD	64.45	63.26	43.85	41.82	0.220
PNN50	11.06	21.47	7.82	13.86	0.565
LF	45.06	17.64	60.06	22.25	0.020*
HF	54.26	17.37	39.62	22.02	0.001*

LF/HF	1.02	0.68	2.72	2.84	0.001*
SD1	45.62	44.76	31.05	29.58	0.220
SD2	45.31	37.83	43.72	41.16	0.896
SD2/SD1	1.15	1.12	1.73	0.87	0.007*

M= masculino F= feminino, ECG= escala de coma de Glasgow, NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale, FC= frequência cardíaca, PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, PAM= pressão arterial média, SPO2= saturação periférica de oxigênio, TE= trombólise endovenosa, SDNN=desvio padrão da média de todos os intervalos RR, refletindo atividade Simpática e Parassimpática, RMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, refletindo atividade Parassimpática, pNN50=percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos, refletindo atividade Parassimpática, LF= Low-frequency, refletindo atividade simpática e parassimpática, HF= High-frequency, refletindo modulação parassimpática, razão LF/HF=Razão entre baixa e alta frequência, refletindo o equilíbrio simpático-vagal, SD1= variabilidade instantânea batimento-a-batimento da frequência cardíaca que representa a atividade parassimpática, SD2= variabilidade contínua de batimento-a-batimento que representa a variabilidade global. 1 –*Dados categóricos em porcentagem (Teste exato de Fisher).*

Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

a) Os dados clínicos e demográficos dos pacientes na fase aguda do AVC interferem na VFC?

As variáveis clínicas e demográficas e sua correlação com os domínios lineares de VFC nos pacientes com AVC estão demonstradas na tabela 2. Houve correlação positiva entre idade e as variáveis no domínio tempo (SDNN: $p = 0.0001$; IC: 0.722 – 2.09; RMSSD: $p = 0.0001$; IC: 1.58 – 3.82; PNN50: $p = 0.016$; IC: 0.26 – 2.12). Para as variáveis categóricas (gênero, área da lesão e trombólise endovenosa) não foi encontrado associação entre as variáveis.

Tabela 2 – Regressão múltipla entre dados demográficos e clínicos com variáveis lineares da VFC

	Domínio tempo			Domínio frequência		
	SDNN	RMSSD	PNN50	LF	HF	LF/HF
Idade						
Beta	1.407	2.50	0.594	-0.128	0.105	-0.728
IC	0.722 – 2.09	1.58 – 3.82	0.26 – 2.12	-0.002 – 0.001	-0.008 – 0.01	-0.10 – 0.22
P	0.0001	0.0001	0.0160	0.842	0.833	0.150
ECG						
Beta	0.0879	-0.366	-0.344	0.24	-0.287	0.651
IC	-0.03 – 0.21	-0.06 – 0.04	-51.22 – 15.49	-0.43 – 0.044	-0.31 – 0.18	-0.65 – 2.92
P	0.1700	0.1130	0.227	0.968	0.545	0.165

NIHSS						
Beta	0.831	0.744	0.800	0.606	0.036	-0.098
IC	-0.15 – 0.03	0.60 – 19.04	-0.40 – 7.06	-0.002 – 0.006	-0.22 – 0.24	-0.17 – 0.14
P	0.1839	0.1071	0.0872	0.304	0.934	0.802

IC = intervalo de confiança; ECG = escala de coma de Glasgow; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; SDNN=desvio padrão da média de todos os intervalos RR, refletindo atividade Simpática e Parassimpática, RMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, refletindo atividade Parassimpática, pNN50=percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos, refletindo atividade Parassimpática, LF= Low-frequency, refletindo atividade simpática e parassimpática, HF= High-frequency, refletindo modulação parassimpática, razão LF/HF= Razão entre baixa e alta frequência, refletindo o equilíbrio simpático-vagal. Valores em negrito apresentam correlação estatisticamente significativa.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

As variáveis clínicas e demográficas e sua correlação com os domínios não-lineares de VFC nos pacientes com AVC estão demonstradas na tabela 3. Houve correlação positiva entre idade e as variáveis SD1 ($p = 0.0089$; IC: 0.93 – 3.16) e SD2 ($p = 0.0279$; IC: 0.28 – 2.92). Houve associação positiva entre as variáveis NIHSS e SD1 ($p = 0.0432$; IC: 0.12 – 9.6) e ECG e SD1 ($p = 0.0478$; IC: 0.16 – 9.16). Para as variáveis categóricas (gênero, área da lesão e trombólise endovenosa) não foi encontrado associação entre as variáveis.

Tabela 3 – Regressão linear entre dados demográficos e clínicos com variáveis não-lineares da VFC

	SD1	SD2	SD2/SD1	ApEn
Idade				
Beta	2.113	0.681	-0.009	-0.128
IC	0.93 – 3.16	0.28 – 2.92	-0.07 – 2.25	-0.002 – 0.001
p	0.0089	0.0279	0.3003	0.842
ECG				
Beta	17.03	1.366	-0.044	0.24
IC	0.16 – 9.12	-2.41 – 30.23	-0.22 – 0.49	-0.43 – 0.044
p	0.0478	0.0826	0.9621	0.968
NIHSS				
Beta	0.831	0.744	-0.001	0.606
IC	0.12 – 9.6	-0.23 – 8.32	1.02 – 7.06	-0.002 – 0.006
p	0.0432	0.0617	0.9429	0.304

IC = intervalo de confiança; ECG = escala de coma de Glasgow; NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; SD1= variabilidade instantânea batimento-a-batimento da frequência cardíaca que representa a atividade parassimpática, SD2= variabilidade contínua de batimento-a-batimento que representa a variabilidade global; ApEn: Entropia aproximada= quantifica a complexidade de uma série temporal. Valores em negrito apresentam correlação estatisticamente significativa.

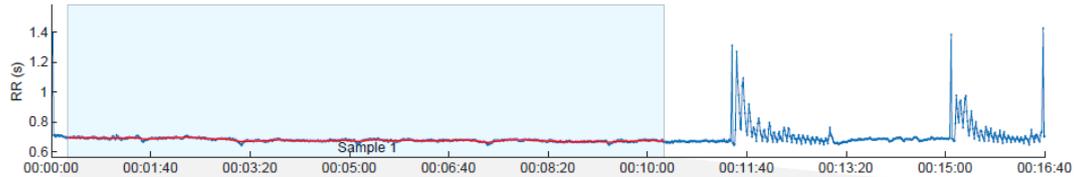
Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

Figura 4 – Matriz de correlação entre as variáveis estudadas – Figura de séries temporais da avaliação 10 minutos

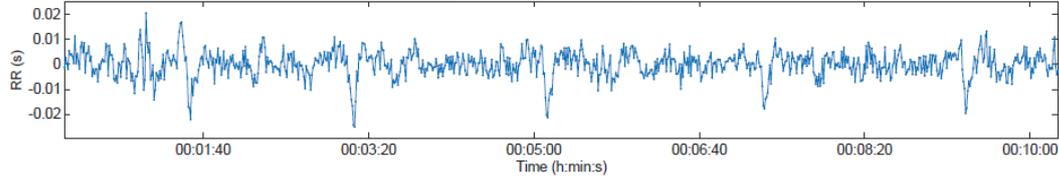
HRV Analysis Results

Person:			Measurement Info			Results for Sample		
Gender:	Male	Height: 180 cm	Date:	xx/xx/xx	Trend removal:	Smoothn priors	Sample start:	00:00:16
Age:	46 years	Weight: 78 kg	Start time:	00:00:00	Artefact corr.:	none	Sample length:	00:10:01
Max HR:	174 bpm	BMI: 24.1 kg/m2	Duration:	00:16:40	Analysis samples:	1	Artifacts:	Uncorrected

RR Time Series

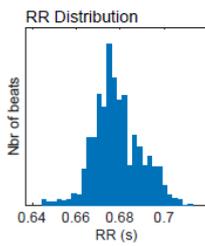


Selected Detrended RR Series



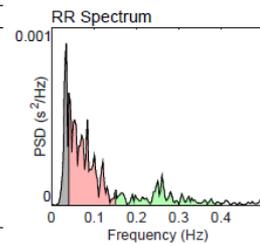
Time-Domain Results

Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	679
Mean HR*	(bpm)	88
Min HR	(bpm)	85
Max HR	(bpm)	92
SDNN	(ms)	5.2
RMSSD	(ms)	4.9
NN50	(beats)	0
pNN50	(%)	0.00
RR triangular index		1.72
TINN	(ms)	33.0
Stress Index (SI)		40.2



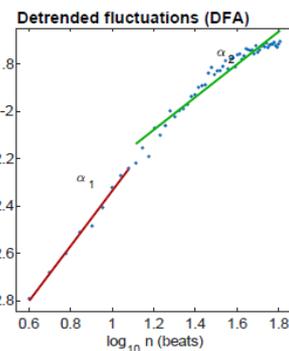
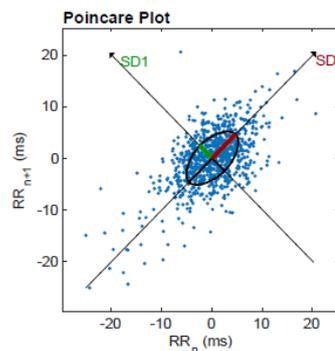
Frequency-Domain Results (FFT spectrum)

Variable	Units	VLF	LF	HF
Frequency band (Hz)		0.00-0.04	0.04-0.15	0.15-0.40
Peak frequency (Hz)		0.033	0.040	0.260
Power	(ms ²)	5	13	5
Power	(log)	1.534	2.552	1.553
Power	(%)	20.88	57.81	21.29
Power	(n.u.)		73.07	26.90
Total power (ms ²)		22		
Total Power (log)		3.100		
LF/HF ratio		2.716		
EDR	(Hz)	-		



Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare Plot		
SD1	(ms)	3.5
SD2	(ms)	6.5
SD2/SD1		1.894
Approximate Entropy (ApEn)		1.524
Sample Entropy (SampEn)		1.841
Detrended Fluctuation Analysis (DFA)		
Short-term fluctuations, α_1		1.166
Long-term fluctuations, α_2		0.693



*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

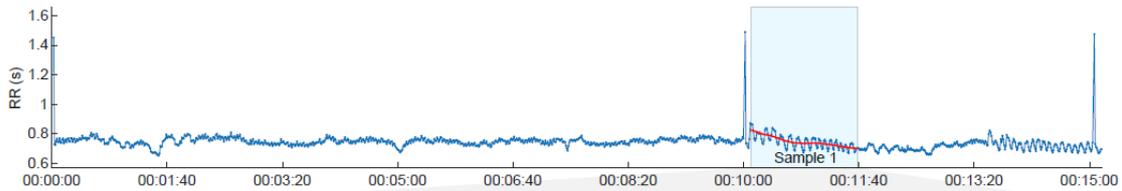
Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

Figura 5 – Matriz de correlação entre as variáveis estudadas – Figura de séries temporais da avaliação ASR1

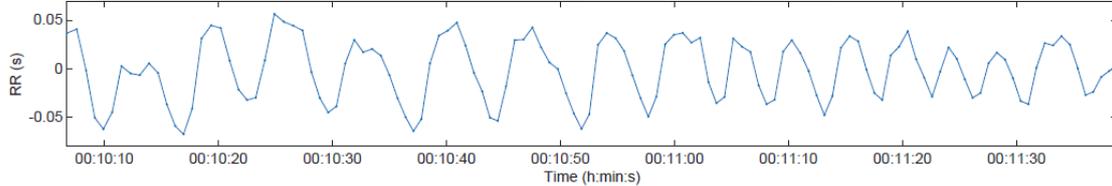
HRV Analysis Results

Person:		Measurement Info			Results for Sample	
Gender: Male	Height: 180 cm	Date: xx/xx/xx	Trend removal: Smoothn priors	Sample start: 00:10:07		
Age: 46 years	Weight: 78 kg	Start time: 00:00:00	Artefact corr.: none	Sample length: 00:01:33		
Max HR: 174 bpm	BMI: 24.1 kg/m ²	Duration: 00:15:11	Analysis samples: 1	Artifacts: Uncorrected		

RR Time Series



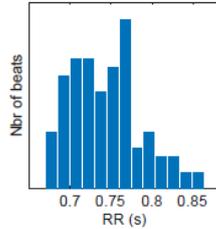
Selected Detrended RR Series



Time-Domain Results

Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	744
Mean HR*	(bpm)	81
Min HR	(bpm)	74
Max HR	(bpm)	86
SDNN	(ms)	31.2
RMSSD	(ms)	25.4
NN50	(beats)	5
pNN50	(%)	4.03
RR triangular index		10.42
TINN	(ms)	134.0
Stress Index (SI)		15.6

RR Distribution

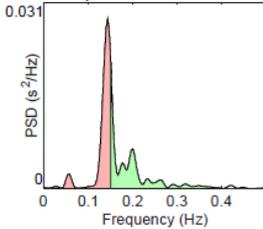


Frequency-Domain Results (FFT spectrum)

Variable	Units	VLF	LF	HF
Frequency band (Hz)		0.00-0.04	0.04-0.15	0.15-0.40
Peak frequency (Hz)		0.027	0.143	0.150
Power (ms ²)		6	570	447
Power (log)		1.729	6.346	6.102
Power (%)		0.55	55.76	43.68
Power (n.u.)			56.07	43.92

Total power	(ms ²)	1023		
Total Power	(log)	6.931		
LF/HF ratio		1.277		
EDR	(Hz)	-		

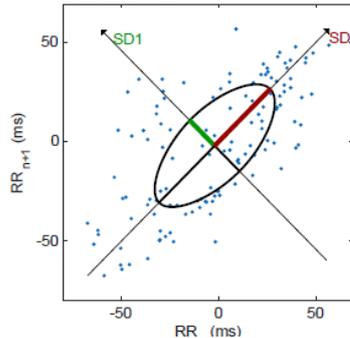
RR Spectrum



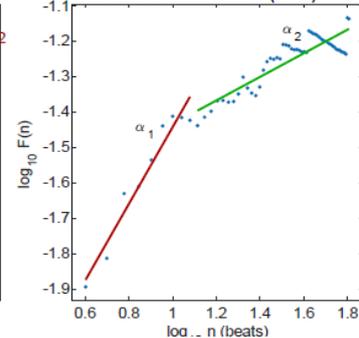
Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare Plot		
SD1	(ms)	18.1
SD2	(ms)	40.3
SD2/SD1		2.234
Approximate Entropy (ApEn)		0.685
Sample Entropy (SampEn)		1.186
Detrended Fluctuation Analysis (DFA)		
Short-term fluctuations, α_1		1.084
Long-term fluctuations, α_2		0.334

Poincare Plot



Detrended fluctuations (DFA)



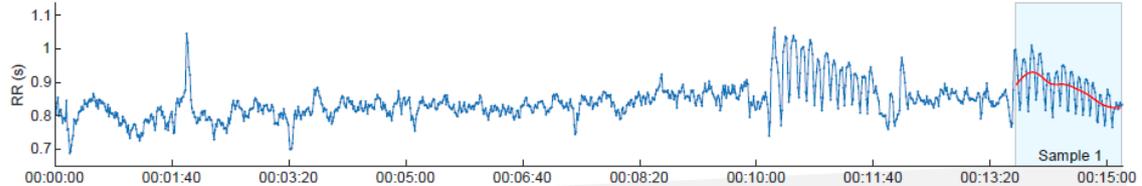
Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

Figura 6 – Matriz de correlação entre as variáveis estudadas – Figura de séries temporais da avaliação ASR2

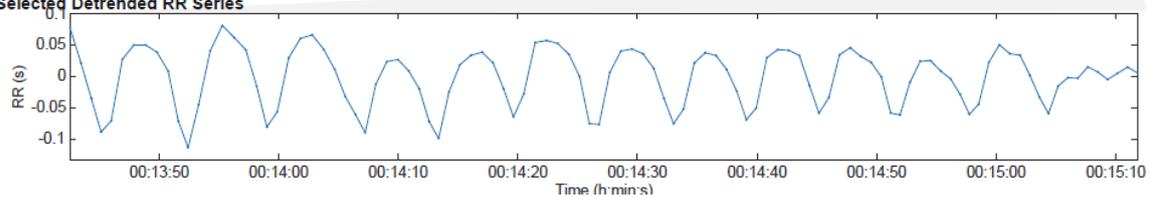
HRV Analysis Results

Person:		Measurement Info			Results for Sample				
Gender:	Male	Height:	180 cm	Date:	xx/xx/xx	Trend removal:	Smoothn priors	Sample start:	00:13:43
Age:	46 years	Weight:	78 kg	Start time:	00:00:00	Artefact corr.:	none	Sample length:	00:01:30
Max HR:	174 bpm	BMI:	24.1 kg/m ²	Duration:	00:15:13	Analysis samples:	1	Artifacts:	Uncorrected

RR Time Series

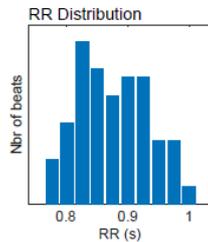


Selected Detrended RR Series



Time-Domain Results

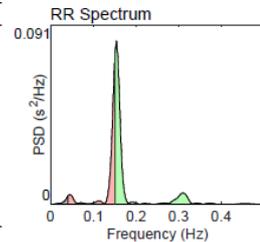
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	876
Mean HR*	(bpm)	68
Min HR	(bpm)	63
Max HR	(bpm)	74
SDNN	(ms)	45.4
RMSSD	(ms)	40.2
NN50	(beats)	22
pNN50	(%)	21.57
RR triangular index		10.30
TINN	(ms)	176.0
Stress Index (SI)		10.4



Frequency-Domain Results (FFT spectrum)

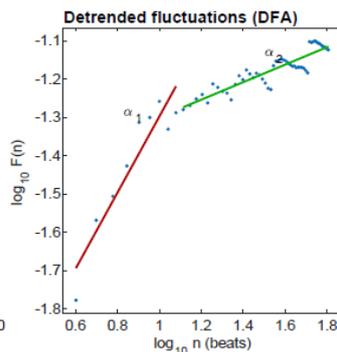
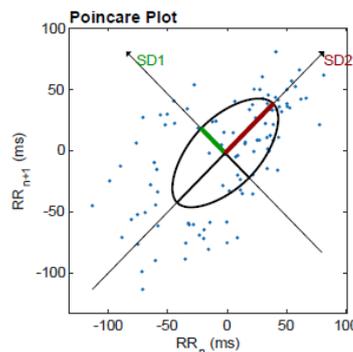
Variable	Units	VLF	LF	HF
Frequency band (Hz)		0.00-0.04	0.04-0.15	0.15-0.40
Peak frequency (Hz)		0.040	0.150	0.153
Power	(ms ²)	36	660	1260
Power	(log)	3.579	6.492	7.139
Power	(%)	1.83	33.73	64.44
Power	(n.u.)		34.36	65.64

Total power	(ms ²)	1956		
Total Power	(log)	7.579		
LF/HF ratio		0.523		
EDR	(Hz)	-		



Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare Plot		
SD1	(ms)	28.6
SD2	(ms)	57.3
SD2/SD1		2.005
Approximate Entropy (ApEn)		0.537
Sample Entropy (SampEn)		1.252
Detrended Fluctuation Analysis (DFA)		
Short-term fluctuations, α_1		0.996
Long-term fluctuations, α_2		0.229

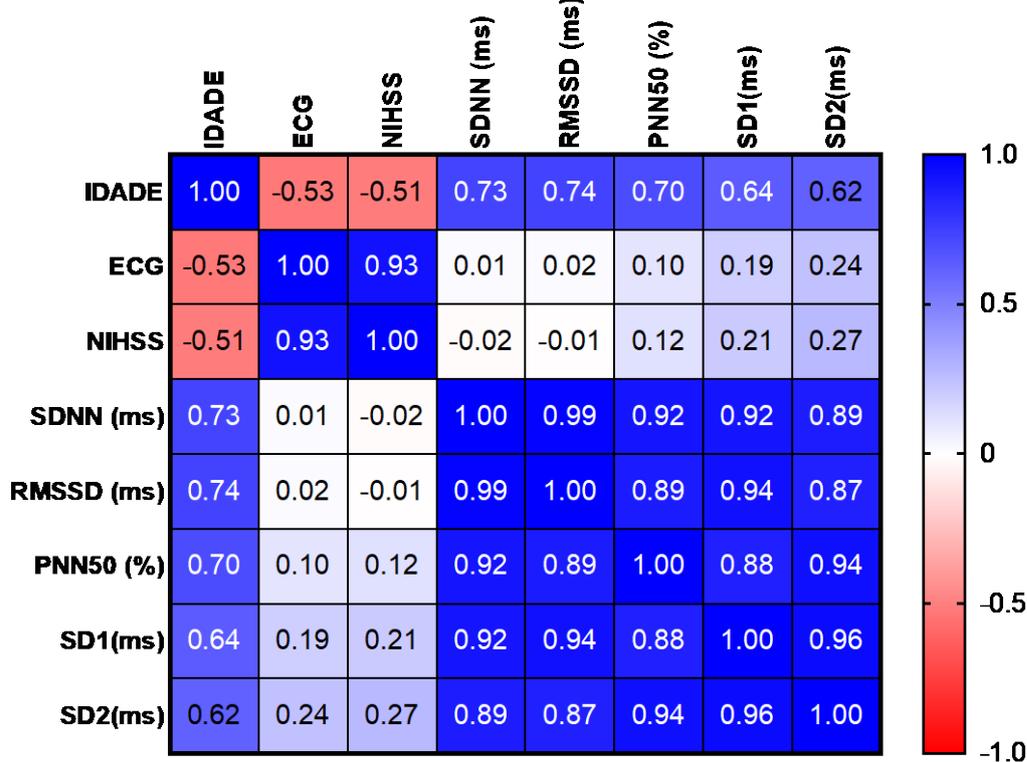


*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

Na figura 7 estão representadas as correlações de Spearman entre as variáveis estatisticamente significantes na regressão múltipla.

Figura 7 – Correlações de Spearman

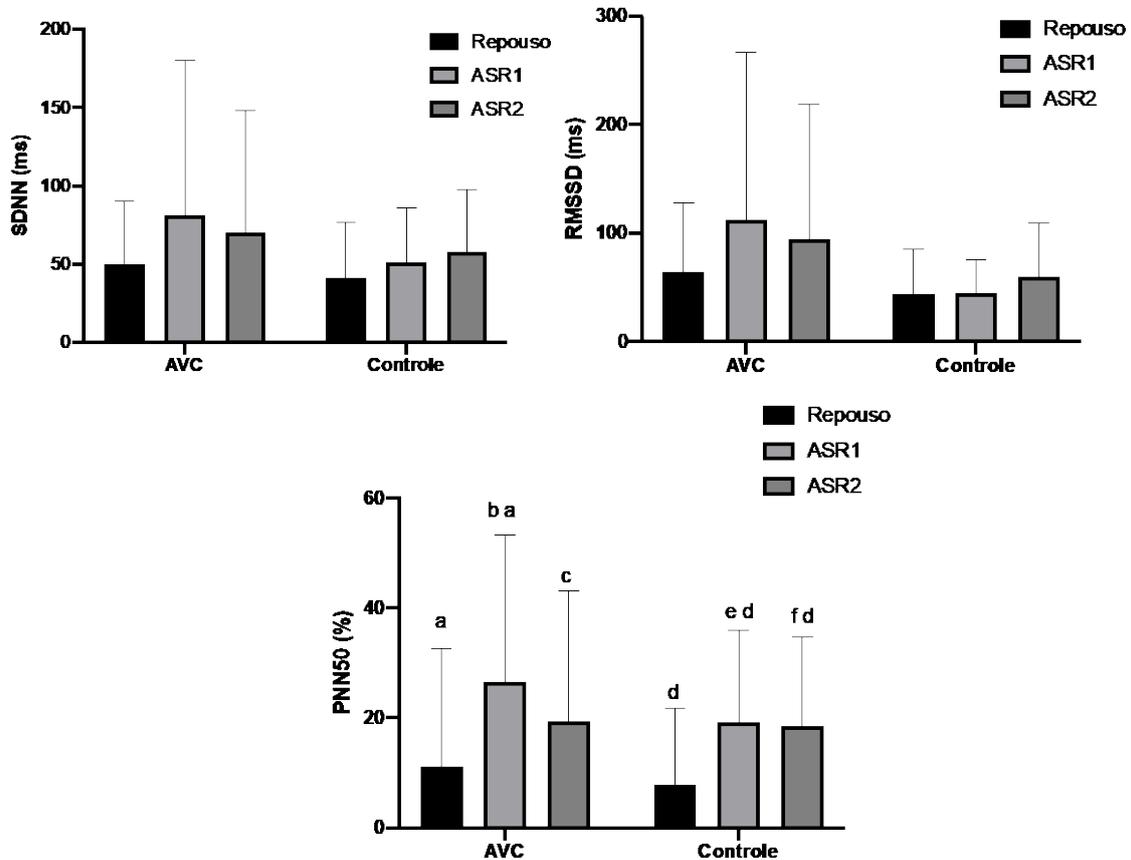


Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

b) A manobra de arritmia respiratória altera os valores de VFC dos pacientes na fase aguda do AVC e grupo controle?

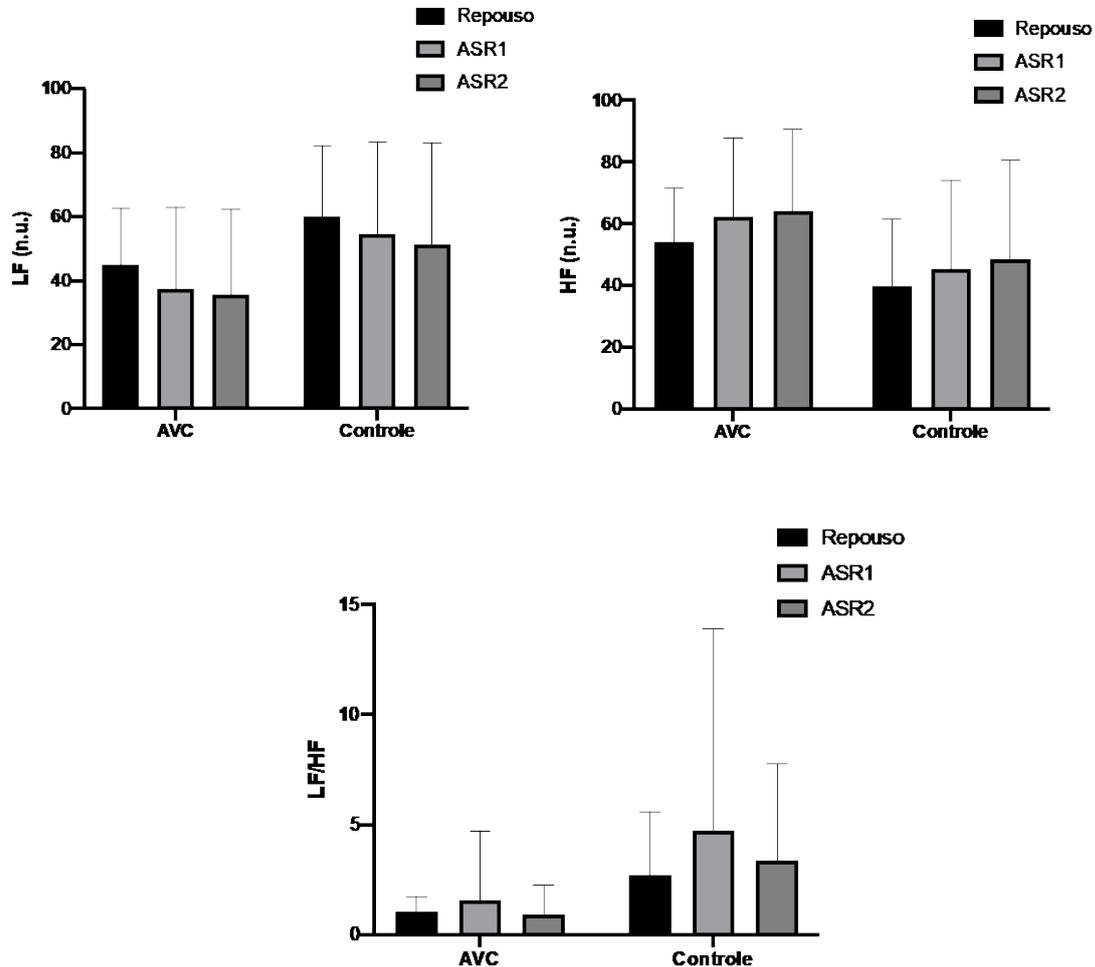
Na figura 8 estão representados os valores de VFC no domínio tempo antes e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória no grupo AVC e controle. No grupo AVC podemos observar que houve aumento dos valores de SDNN (ms²) durante a manobra de ASR em comparação ao repouso, mas não foi estatisticamente significativa (Repouso x ASR1 = MD: -31.83; p = 0.305; IC: -84.99 – 21.33; Repouso x ASR2 = MD: -20.82; p = 0.451; IC: -63.73 – 22.08), sendo que o RMSSD seguiu o mesmo comportamento (Repouso x ASR1 = MD: -47.71; p = 0.331; IC: -130.5 – 35.11; Repouso x ASR2 = MD: -29.71; p = 0.524; IC: -97.96 – 38.53). Os valores de PNN50 aumentaram durante a primeira manobra de ASR (Repouso x ASR1 = MD: -15.47; p = 0.022; IC: -28.89 - -2.063), indicando aumento da atividade parassimpática. O grupo controle seguiu o mesmo comportamento do grupo AVC, sendo que a variável PNN50 teve aumento estatisticamente significativo durante a manobra de ASR nos dois períodos (Repouso x ASR1 = MD: -22.41; p = 0.039; IC: -22.41 – -0.507; Repouso x ASR2 = MD: -19.71; p = 0.018; IC: -19.96 – -1.53).

Figura 8 – Valores de VFC no domínio tempo antes e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória no grupo AVC e controle.



Na figura 9 estão representados os valores de VFC no domínio frequência antes e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória nos dois grupos. Nos parâmetros avaliados, houve diminuição da LF e aumento das variáveis HF e LF/HF, mas não foram estatisticamente significantes.

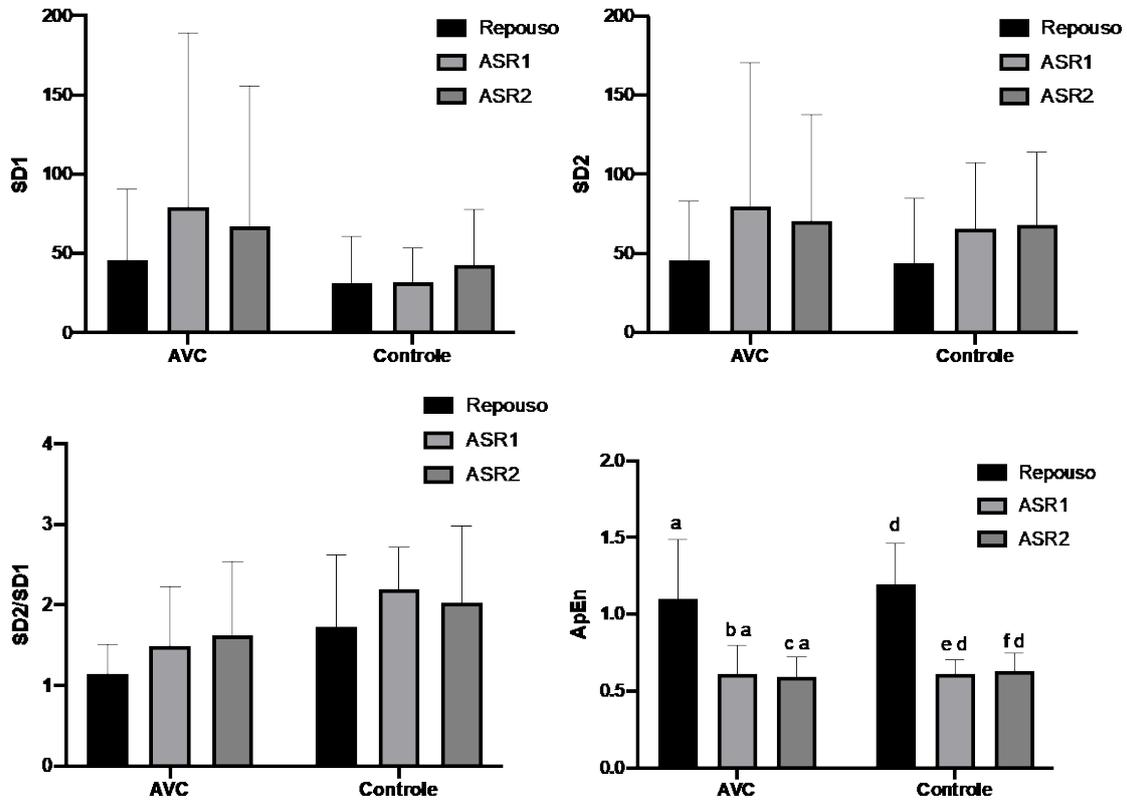
Figura 9 – Valores de VFC no domínio frequência antes e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória no grupo AVC e controle.



Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

Na figura 10 estão representados os valores não-lineares de VFC antes e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória nos dois grupos. Nos dois grupos avaliados, houve aumento das variáveis SD1, SD2 e SD2/SD1, mas sem diferenças estatisticamente significantes. No grupo AVC observamos diminuição estatisticamente significativa na ApEn durante a manobra comparado ao repouso (Repouso x ASR1 = MD: 0.49; $p = <0.0001$; IC: 0.30 – 0.67; Repouso x ASR2 = MD: 0.50; $p = >0.0001$; IC: 0.30 – 0.71), sendo que o mesmo comportamento se deu no grupo controle. (Repouso x ASR1 = MD: 0.58; $p = <0.0001$; IC: 0.42 – 0.74; Repouso x ASR2 = MD: -0.56; $p = <0.0001$; IC: 0.40 – 0.72), indicando redução da complexidade dos dados.

Figura 10 – Valores não-lineares de VFC antes e durante a manobra de arritmia sinusal respiratória nos dois grupos.



Fonte: Elaborado pela Autora, 2020

DISCUSSÃO

Em nosso estudo observamos aumento do HF e redução do LF, LF/HF e SD2/SD1 no grupo AVC comparado ao controle no repouso. Houve correlação positiva entre idade e as variáveis no domínio tempo e SD1, e correlação positiva entre as variáveis NIHSS e ECG com SD1. Também verificamos que a manobra de ASR influencia a variabilidade da frequência cardíaca em ambos os grupos. Os valores de PNN50 aumentaram durante a primeira manobra de ASR em ambos os grupos, indicando aumento da atividade parassimpática. Nos dois grupos também foi observado diminuição na ApEn durante a manobra de ASR comparado ao repouso, indicando mudanças ocorridas em uma série temporal, nesse caso, corresponde à menor complexidade ou irregularidade nos dados.

O aumento do HF e redução do LF, LF/HF e SD2/SD1 no grupo AVC comparado ao controle no repouso estão associadas ao aumento da atividade

parassimpática e a redução da atividade e simpato-vagal nos pacientes com AVC. Dessa forma, demonstrou-se possivelmente menor capacidade de adaptação quando comparados aos indivíduos saudáveis, o que justifica a redução da modulação autonômica desses pacientes (AL-QUDAH; YACOUB; SOUAYAH, 2015). A redução da modulação autonômica tem relação com a disautonomia após o evento isquêmico, conforme descrito por Xiong et al., 2013. Apesar de ainda não totalmente compreendidos os mecanismos de causa, entende-se que o tipo de alteração depende do local da lesão cerebral ocorrida. Na fase aguda do AVC, devido aos danos nos circuitos neuronais encefálicos envolvidos na regulação dos reflexos, a variabilidade da FC em função da atividade barorreflexa é significativamente menor que em pessoas saudáveis da mesma idade, o que indica a redução da modulação autonômica (KORPELAINEN et al., 1994; LABUZ-RASAK; PIERZCHATA, 2007; KORPELAINEN et al., 1999). No estudo de Xiong et al., 2013, demonstra-se o funcionamento do SNA pela análise da variabilidade da FC em pacientes com AVC isquêmico em comparação com um grupo controle. Os autores perceberam a ocorrência da redução da modulação autonômica na fase aguda do AVC isquêmico, a qual persistiu por seis meses. O componente LF estava significativamente reduzido em todo o grupo com AVC isquêmico em relação aos controles. Autores relatam que a variável LF é importante marcador do fluxo cardíaco, influenciado por ramos simpático e parassimpático do SNA (MALIK, 1996; LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017).

Foram demonstradas implicações significativas no risco de eventos adversos cardiovasculares devido à redução da modulação autonômica nos sobreviventes de AVCs, os quais se relacionam a mortalidade. Dessa forma, essa disfunção é um preditor independente do risco de patologia cardiovascular segundo Sykora et al., 2008 e Xiong et al., 2012, assim como também foi descrito por Yoshimura et al., 2008, as quais complicações cardiovasculares são a segunda principal causa de morte pós-AVC.

Podemos analisar que houve associação positiva entre as variáveis idade com as variáveis no domínio do tempo (SDNN, RMSSD e PNN50) e SD1. A escala NIHSS e ECG apresentaram associação positiva com SD1. O índice SD1 reflete a variabilidade instantânea de batimento-a-batimento da frequência cardíaca, que representa a atividade parassimpática (FERREIRA, 2010). Considerando que as

variáveis no domínio do tempo avaliadas refletem também atividade parassimpática (ou associada à simpática), a correlação positiva com a idade pode não estar relacionada ao que se observa em estudos, os quais discutem o predomínio do tônus simpático e diminuição do tônus parassimpático com o avanço da idade (ABHISHEKH et al., 2013; VOSS, 2013). Tendo em vista que essa relação ocorreu nos pacientes com AVC, a modulação autonômica da amostra estudada divergente ao comparado com indivíduos saudáveis, justificaria o aumento da atividade parassimpática e desregulação autonômica.

Na relação positiva entre SD1 com NIHSS é visto que quanto maior a severidade do AVC maior a atividade parassimpática. Mais um fator em função da regulação autonômica, uma vez que evidências apontam relação entre o maior comprometimento do controle autonômico cardiovascular com o aumento da gravidade do AVC, o que pode ser um fator preditor de mau prognóstico (JÄNIG, 2014). Também como encontrado nos resultados do estudo de Tobaldini et al., 2019, pacientes com AVC mais grave na admissão são caracterizados por uma modulação vagal predominante. Verifica-se também em estudo de Hilz et al., 2011 associação entre a gravidade dos déficits neurológicos e a perda progressiva da modulação do SNA, aumentando o risco de eventos adversos cardiovasculares.

Os valores de PNN50 aumentaram durante a primeira manobra de ASR em ambos os grupos, indicando aumento da atividade parassimpática. Como a respiração é capaz de modular a atividade vagal e com essa manobra é possível avaliar a modulação parassimpática sobre o controle autonômico da FC, espera-se que o indivíduo saudável apresente maior expressão do componente parassimpático na análise da VFC (SHIELDS, 2009). Assim, o aumento da atividade vagal associado ao aumento da variável PNN50 na aplicação da manobra de ASR está de acordo o que é encontrado na literatura, como descrito no estudo de Billman, 2013. No estudo de Tobaldini et al., 2019, justifica-se o controle respiratório vagal persistente nos pacientes após AVC com perda de modulação simpática, pois encontramos uma modulação vagal predominante combinada a um maior comprometimento clínico três meses após o evento. Ainda no estudo de Tobaldini et al., 2019, os autores sugerem que seus resultados apontam a super modulação do vago, pelas entradas respiratórias, enquanto o ramo simpático sofre perda do padrão oscilatório rítmico, justificando o aumento da variável pNN50 durante a manobra de ASR.

Além disso, em ambos os grupos observamos diminuição na ApEn durante a manobra de ASR comparado ao repouso, o que indica mudanças ocorridas em uma série temporal, proporcionada pela manobra de ASR (PAPAIOANNOU; PNEUMATIKOS; MAGLAVERAS, 2013). A entropia com valor reduzido corresponde à menor complexidade ou irregularidade nos dados, uma vez que os indivíduos foram incitados a manobra, e durante sua realização, tem-se uma FC menos variável e mais regular, fator que pode ser considerado importante na formulação de protocolos de tratamento.

Conforme os resultados apresentados, uma vez que foram avaliados indivíduos sem qualquer comprometimento cardíaco, podemos inferir que alterações autonômicas podem ser advindas do evento isquêmico cerebral.

As principais limitações estão relacionadas à amostra por conveniência, uma vez que foram avaliados pacientes em fase aguda do AVC, internados e selecionados conforme os critérios de inclusão. A utilização do cardiofrequencímetro em determinados locais do hospital foi inviável devido a interferências no sinal, impossibilitando algumas avaliações. Em relação à análise da VFC, conforme descrito por Moreira, 2016, é que a frequência cardíaca não só reflete indiretamente o tônus autonômico, mas também reflete a atividade do nodo sinusal, em resposta rápida a estímulos do SNA, o que nem sempre é verdadeiro. Com poucos estudos na literatura os quais avaliam os pacientes pós AVC por meio da VFC, esse método requer maiores esforços para sua compreensão e análise nesse âmbito, com a finalidade de tornar os resultados mais concretos e com capacidades preditoras mais fidedignas.

A compreensão da VFC em pacientes pós AVC é importante quando relacionada às aplicações na avaliação clínica de rotina, pois alguns de seus índices são fatores de risco independentes para eventos cardiovasculares, conforme descrito no estudo de Yperzeele et al., 2015.

Há necessidade de maiores estudos os quais relacionem a VFC com AVC, uma vez que, como parte do tratamento desses pacientes, tanto no âmbito hospitalar como em longo prazo, é possível promover alterações autonômicas cardíacas, as quais sejam voltadas para a prevenção de fatores de risco, através de intervenções fisioterapêuticas específicas e delineamento de prognósticos. Portanto, existe a possibilidade de adaptação dos pacientes de forma a proporcionar maior estabilidade cardiovascular e cerebrovascular no pós-AVC.

CONCLUSÃO

Conforme a descrição dos resultados, obtivemos mais valores relacionados ao aumento da atividade parassimpática ao comparar o grupo AVC ao controle de acordo com as variáveis estudadas. Observamos que a manobra de ASR influencia na variabilidade da frequência cardíaca em ambos os grupos.

REFERÊNCIAS

- ABHISHEKH, H. A.; NISARGA, P.; KISAN, R.; MEGHANA, A.; CHANDRAN, S.; TRICHUR, R. A. J. U, et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. **J. Clin. Monit. Comput.**, Dordrecht, v. 27, p. 259-64, 2013.
- ADAMS, H.P.J.; DEL ZOPPO, G.; ALBERTS, M.J. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. **Stroke.**, Dallas, US, v. 38, n. 5, p. 1655-711, 2007.
- AL-QUDAH, Z. A.; YACOUB, H. A.; SOUAYAH, N. Disorders of the autonomic nervous system after hemispheric cerebrovascular disorders: an update. **J Vasc Interv Neurol.**, Estados Unidos, v. 8, p. 43-52, 2015.
- ARCHIZA, B.; SIMÕES, R. P.; MENDES, R. G.; FREGONEZI, G. A.; CATAI, A. M.; BORGHI-SILVA, A. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. **Braz. J. Phys. Ther.**, São Carlos, SP, v. 17, n. 4, p. 401-8, 2013.
- BILLMAN, G. E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. **Front. Physiol.**, Basel, CH, v. 4, p. 26, 2013.
- BRENNAN, P. M.; MURRAY, G. D.; TEASDALE, G. M. Simplifying the use of prognostic information in traumatic brain injury. Part 1: The GCS-Pupils score: an extended index of clinical severity. **J. Neurosurg.**, Baltimore, US, v. 128, n. 6, p. 1612-20, 2018.
- CINCURA, C.; PONTES NETO, O. M.; NEVILLE, I. S.; MENDES, H. F.; MENEZES, D. F.; MARIANO, D. C. et al. Validation of the national institutes of health stroke scale, modified rankin scale and barthel index in brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. **Cerebrovasc. Dis.**, New York, US, v. 27, n. 2, p. 119-22, 2009.
- CONSTANTINESCU, V.; MATEI, D.; COSTACHE, V.; CUCIUREANU, D.; ARSENESCU-GEORGESCU, C. Linear and nonlinear parameters of heart rate variability in ischemic stroke patients. **Neurol. Neurochir. Pol.**, Warsaw, PL, v. 52, n. 2, p. 194-206, 2018.

- FERREIRA, M.T. Caracterização do comportamento caótico da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em jovens saudáveis. **TEMA Tend. Mat. Appl. Comput.** Rio de Janeiro, RJ, v. 11, p. 141-51, 2010.
- FLORIPES, A. L.; SARA, A.G.; STEPHANIE, G. A.; BRUNO, P. P.; PEDRO HENRIQUE, S. F.; GISELE, C. L. M. D. Variabilidade da frequência cardíaca durante a utilização de espirômetros de incentivo. **Rev. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, RJ, v. 27, n. 3, p. 158-64, 2014.
- HARDSTONE, R.; POIL, S.S.; SCHIAVONE, G.; JANSEN, R.; NIKULIN, V. V.; MANSVELDER, H. D. et al. Detrended fluctuation analysis: a scale-free view on neuronal oscillations. **Front. Physiol.**, Basel, CH, v. 3, p. 450, 2012.
- HILZ, M. J.; MOELLER, S.; AKHUNDOVA, A.; MARTHOL, H.; PAULI, E.; FINA P.; SCHWAB, S. NIHSS values predict impairment of cardiovascular autonomic control. **Stroke**. Dallas, US, v. 42, n. 6, p. 1528-33, 2011.
- JÄNIG, W. Sympathetic nervous system and inflammation: A conceptual view. **Auton Neurosci.**, New York, US, v. 182, p. 4-14, 2014.
- KEENAN, N. L.; SHAW, K. M. Coronary heart disease and stroke deaths: United States, 2006. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, Atlanta, US, v. 60, n. 1, p. 62-6, 2011.
- KHALED, A. S.; OWIS, M. I.; MOHAMED, A. S. A. Employing time-domain methods and poincaré plot of heart rate variability signals to detect congestive heart failure. **BIME Journal**. v. 6, n. 1, p. 35-41, 2006.
- KORPELAINEN, J. T.; SOTANIEMI, K. A.; MÄKIKALLIO, A.; HUIKURI, H. V.; MYLLYLÄ, V. V. Dynamic Behavior of Heart Rate in Ischemic Stroke. **Stroke.**, Dallas, US, v. 30, p. 1008-13, 1999.
- KORPELAINEN, J. T.; SOTANIEMI, K. A.; SUOMINEN, K.; TOLONEN, U.; MYLLYLÄ, V. V. Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. **Stroke.**, Dallas, US, v. 25, p. 787-92, 1994.
- LABORDE, S.; MOSLEY, E.; THAYER, J. F. heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research – recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. **Front. Psychol.**, Lausanne, v. 8, 2017.
- LABUZ-RASAK, B.; PIERZCHATA, K. Stroke induces disturbances of autonomic system function. **Neurol. Neurochir. Pol.**, Warsaw, PL, v. 41, n. 6, p. 495-503, 2007.
- LOMBARDI, F. Chaos theory, heart rate variability and arrhythmic mortality. **Circulation.**, Dallas, US, v. 101, n. 1, p. 8-10, 2000.
- MAJA, E.; LARS, W.; NATHALIE, L. A. H.; ELKE, M.; MARIANNE, T. Respiratory sinus arrhythmia stabilizes mean arterial blood pressure at high-frequency interval in healthy humans. **Eur. J. Appl. Physiol.**, Berlin, DE, v. 115, n. 3, p. 521-30, 2015.

MALIK, M.; CAMM, A. J.; BIGGER JR., J. T.; BREITHARDT, G.; CERUTTI, S.; COHEN, R.J.; COUMEL, P. *et al.* Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Eur. Heart J.**, London, GB, v. 17, n. 3, p. 354-81, 1996.

MANFRED, L. P. L. Simultaneous changes of rhythmic organization in brainstem neurons, respiration, cardiovascular system and EEG between 0.05 Hz and 0.5 Hz. **J. Auton. Nerv. Syst.**, New York, US, v. 68, n. 1-2, p. 58-77, 1998.

MARÃES, V. R. F. S. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. **Rev. Andal. Med. Deporte.**, Barcelona, ES, v. 3, n. 1, p. 33-42, 2010.

MEHTA, R. H.; EAGLE, K. Secondary prevention in acute myocardial infarction. **BMJ.**, London, GB, v. 316, p. 838-42, 1998.

MOREIRA, H. G. **Atividade nervosa simpática em pacientes com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis**: estudo comparativo com marcadores inflamatórios. Orientador: José Carlos Nicolau. 2016. [121 f.]. Tese (Doutorado em Ciências) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em:
<http://www.incor.usp.br/sites/cardiopneumo.259/images/DoutoradoHumbertoMoreira2016.pdf>. Acesso em: 3 nov. 2020.

NUSSINOVITCH, U.; KATZ, U.; NUSSINOVITCH, M.; NUSSINOVITCH N. Deepbreathtest for evaluation of autonomic nervous system dysfunction in familial dysautonomia. **Isr. Med. Assoc. J.**, Israel, IL, v. 11, n. 10, p. 615-8, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular disease**. Disponível em:
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day-2017/en/. Acesso em: 12 set. 2020.

ORTIZ, G. A.; SACCO, R. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118445112.stat06823>. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118445112.stat06823>. Acesso em: 20 set. 2020.

PAIVA, V.C.; SANTANA, K. R.; SILVA, B. M.; RAMOS, P. S.; LOVISI, J.C.M.; ARAÚJO, C. G. S. *et al.* Comparação entre métodos de avaliação da modulação vagal cardíaca. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, SP, v. 97, n. 6, p. 493-501, 2011.

PAPAIIOANNOU, V.; PNEUMATIKOS, I.; MAGLAVERAS, N. Association of heart rate variability and inflammatory response in patients with cardiovascular diseases: Current strengths and limitations. **Front. Physiol.**, Basel, CH, v. 4, p. 174, 2013.

PINCUS, S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. **Chaos.**, Woodbury, US, v. 5, n. 1, p. 110-17, 1995.

POWERS, W. J.; RABINSTEIN, A. A.; ACKERSON, T.; ADEOYE, O. M.; BAMBAKIDIS, N. C.; BECKER K. *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the

american heart association/american stroke association. **Stroke.**, Dallas, US, v. 49, n. 3, p. e46-e110, 2018.

SANTOS-HISS, M. D.; MELO, R.C.; NEVES, V. R.; HISS, F. C.; VERZOLA, R. M.; SILVA, E. *et al.* Effects of progressive exercise during phase i cardiac rehabilitation on the heart rate variability of patients with acute myocardial infarction. **Disabil. Rehabil.**, London, GB, v. 33, n. 10, p. 835-42, 2011.

SAPOSNIK, G.; HILL, M.; O'DONNELL, M.; FANG, J.; HACHINSKI, V.; KAPRAL, M. K. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year; fatality after ischemic stroke. **Stroke.**, Dallas, US, v. 39, p. 2318-24, 2008.

SHIELDS, R. W. J. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. **Cleve Clin. J. Med.**, Chevaland, US, v. 76, n. 2, p. 37-40, 2009.

SYKORA, M.; DIEDLER, J.; RUPP, A.; TURCANI, P.; ROCCO, A.; STEINER, T. Impaired baroreflex sensitivity predicts outcome of acute intracerebral hemorrhage. **Crit. Care Med.** New York, US, v. 36, n. 11, p. 3074- 9, 2008.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v. 141, n. 122-31, 2010.

TOBALDINI, E.; SACCO, R. M.; SERAFINO, S.; TASSI, M.; GALLONE, G.; SOLBIATI, M. *et al.* Cardiac autonomic derangement is associated with worse neurological outcome in the very early phases of ischemic stroke. **J. Clin. Med.**, Basel, v. 8, n. 6, p. 852, 2019.

VANDERLEI, L. C.; PASTRE, C.; HOSHI, R.; CARVALHO, T.; GODOY, M.F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.** São Paulo, SP, v. 24, n. 2, p. 205-17, 2009.

VOSS, M. W.; ERICKSON, K. I.; PRAKASH, R. S.; CHADDOCK, L.; KIM, J. S.; ALVES, H.; *et al.* Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. **Brain Behav. Immun.** San Diego SA, US, v. 28, p. 90–99, 2013.

XIONG, L.; LEUNG, H. H.; CHEN, X. Y.; HAN, J. H.; LEUNG, T. W.; SOO, Y.O. *et al.* Comprehensive assessment for autonomic dysfunction in different phases after ischemic stroke. **Int. J. Stroke.**, Oxford, GB, v. 8, n. 8, p. 645-51, 2013.

XIONG, L.; LEUNG, H.; CHEN, X. Y.; HAN, J. H.; LEUNG, T.; SOO, Y. *et al.* Preliminary findings of the effects of autonomic dysfunction on functional outcome after acute ischemic stroke. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, Assen, v. 114, n. 4, p. 314-20, 2012.

XU, Y. H.; WANG, X. D.; YANG, J. J.; ZHOU, L.; PAN, Y. C. Changes of deceleration and acceleration capacity of heart rate in patients with acute hemispheric ischemic stroke. **Clin. Interv. Aging.**, Auckland, NZ, v. 11, p. 293-298, 2016.

YOSHIMURA, S.; TOYODA, K.; OHARA, T.; NAGASAWA, H.; OHTANI, N.; KUWASHIRO, T. *et al.* Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. **Ann. Neurol.**, Boston, US, v. 64, p. 547-54, 2008.

YPERZEELE, L.; VAN HOOFF, R. J.; NAGELS, G.; SMEDT, A.; KEYSER, J.; BROUNS, R. Heart rate variability and baroreceptor sensitivity in acute stroke: a systematic review. **Int. J. Stroke.**, Oxford, GB, v. 10, p. 796-800, 2015.

5 CONCLUSÃO

Nos dois artigos apresentados, podemos observar a possibilidade de modulação da VFC nos pacientes pós AVCi durante protocolos de mobilizações, atividades físicas ou a manobra de arritmia sinusal respiratória.

REFERÊNCIAS

ARCHIZA, B.; SIMÕES, R. P.; MENDES, R. G.; FREGONEZI, G. A.; CATAI, A. M.; BORGHI-SILVA, A. Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. **Braz. J. Phys. Ther.**, São Carlos, SP, v. 17, n. 4, p. 401-8, 2013.

BASSI, A.; COLIVICCHI, F.; SANTINI, M.; CALTAGIRONE, C. Cardiac autonomic dysfunction and functional outcome after ischaemic stroke. **Eur. J. Neurol**, Oxford, US, v. 14, n. 8, p. 917–22, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01875.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17662015/>. Acesso em: 13 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. 72p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_acidente_vascular_cerebral.pdf. Acesso em: 29 mar. 2020.

CALCUTÁ, M. T. **Madre Teresa de Calcutá**: por vezes sentimos que aquilo que. Disponível em: <https://www.pensador.com/frase/mtixoq/>. Acesso em: 04 nov. 2020.

MAJA, E.; LARS, W.; NATHALIE, L. A. H.; ELKE, M.; MARIANNE, T. Respiratory sinus arrhythmia stabilizes mean arterial blood pressure at high-frequency interval in healthy humans. **Eur. J. Appl. Physiol.**, Berlin, DE, v. 115, n. 3, p. 521-30, 2015.

MEHTA, R. H.; EAGLE, K. Secondary prevention in acute myocardial infarction. **BMJ.**, London, GB, v. 316, p. 838-42, 1998.

NUSSINOVITCH, U.; KATZ, U.; NUSSINOVITCH, M.; NUSSINOVITCH, N. Deepbreathtest for evaluation of autonomic nervous system dysfunction in familial dysautonomia. **Isr. Med. Assoc. J.**, Tel Aviv, IL, v. 11, n. 10, p. 615-8, 2009.

POWERS, W. J.; RABINSTEIN, A. A.; ACKERSON, T.; ADEOYE, O. M.; BAMBAKIDIS, N. C.; BECKER K. *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. **Stroke.**, Dallas, US, v. 49, n. 3, p. e46-e110, 2018.

PROSSER, J.; MACGREGOR, L.; LEES, K.R.; DIENER, H.C.; HACKE, W.; DAVIS, S. *et al.* Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. **Stroke**, Dallas, US, v. 38, n. 8, p. 2295–2302, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.106.471813>. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/strokeaha.106.471813>. Acesso em: 22 out. 2020

ORTIZ, G. A.; SACCO, R. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/9781118445112.stat06823>. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118445112.stat06823>. Acesso em: 20 set. 2020.

SHAMSEER, L.; MOHER, D.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (Prisma-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ.**, London, BG, v. 350, p. G7647, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/BMJ.G7647>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g7647>. Acesso em: 22 out. 2020.

SHIELDS, R. W. J. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. **Cleve Clin. J. Med.**, Chevaland, US, v. 76, n. 2, p. 37-40, 2009.