



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo
em doentes com AVC
Alterações no funcionamento do
Sistema Cardiovascular

José Francisco Sousa e Silva Pinto Lopes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo Branco

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC
Alterações no funcionamento do Sistema Cardiovascular

José Francisco Sousa e Silva Pinto Lopes

Covilhã, Abril de 2015



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em
doentes com AVC
Alterações no funcionamento do Sistema Cardiovascular**

José Francisco Sousa e Silva Pinto Lopes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo Branco

Covilhã, Abril de 2015

Dedicatória

Aos meus Pais, por todas as razões e porque sem eles nada disso teria sido possível

Agradecimentos

Ao Professor Miguel Castelo Branco, pela orientação e conselhos indispensáveis para a realização desse trabalho

À toda a minha família, por me ajudar a crescer e a chegar até aqui

Aos colegas e amigos de Faculdade, pelo companheirismo ao longo desses 6 anos

Resumo

O acidente vascular cerebral constitui uma das principais causas de morbimortalidade nos países ocidentais. O seu impacto no Sistema Nervoso Autónomo e o deste nos restantes sistemas do organismo têm vindo a ser estudadas ao longo das últimas décadas.

O objectivo do presente trabalho passa por conhecer as alterações existentes no funcionamento do sistema cardiovascular após um AVC, compreender a génese dessas alterações e conhecer os métodos que permitem chegar às conclusões apresentadas. Além disso são, também, apresentadas as consequências patológicas dessas alterações e algumas perspectivas em relação a possíveis terapêuticas.

Para a elaboração desse trabalho foi efectuada uma pesquisa e revisão de literatura médica disponível em bases de dados electrónicas.

Palavras-chave

Acidente vascular cerebral; sistema nervoso autónomo; sistema cardiovascular; barorreflexos

Abstract

Stroke is one of the leading causes of morbimortality in western countries and its consequences on other organic systems caused by changes on autonomic nervous system had been studied over the last decades.

The purpose of this study is to know the existing changes in the functioning of the cardiovascular system after a stroke, understand the causes of these changes and know the methods which allow us to achieve the presented conclusions. Beyond that are also presented pathological consequences of these changes and some perspectives of possible therapeutics.

A survey and review of available medical literature was performed on electronical database.

Keywords

Stroke; autonomic nervous system; cardiovascular system; baroreflex

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Acrónimos.....	x
Introdução.....	1
1. Acidente Vascular Cerebral	2
1.1. Epidemiologia	2
1.2.1. Etiologia Isquémica.....	2
1.2.2. Etiologia hemorrágica	3
1.3. Prevenção	3
2. O Sistema Nervoso Autônomo	4
2.1. Regulação pelo SNA da função cardiovascular	5
2.1.1. Centro Vasomotor	5
2.1.2. Controlo do CVM por centros nervosos superiores	6
3. Análise da influência do SNA no sistema cardiovascular.....	8
3.1. Condições necessárias para a avaliação do funcionamento do SNA	8
3.2.1. Avaliação dos níveis de neurotransmissores	8
3.2.2. Testes da sensibilidade dos barorreceptores	9
3.2.3. Análise linear da variabilidade da Frequência Cardíaca	10
3.2.5. Bateria de testes de Ewing.....	12
4. Natureza da disfunção do SNA pós-AVC: disfunção simpática ou parassimpática?	16
5. Efeitos da localização do enfarte na alteração do funcionamento do SNA.....	18
5.1. Lesões no córtex da Ínsula	18
5.2. Lesões em áreas além da Ínsula.....	19
6. Efeito do AVC na modulação do sistema cardiovascular pelo SNA	21
6.1. Disfunção dos barorreflexos	21

Balanço do Sistema Nervoso Autônomo em doentes com AVC

6.1.1.	Efeitos do enfarte na regulação da Frequência Cardíaca	21
6.1.2.	Efeitos do enfarte na regulação da Pressão Arterial	22
6.2.	Patologia cardiovascular decorrente da disautonomia.....	23
6.3.	Impactos prognósticos da disautonomia	24
6.4.	Perspectivas Terapêuticas	25
	Conclusões	27
	Bibliografia.....	28

Lista de Figuras

Figura 1 - SNA.....	4
Figura 2 - Representação esquemática do CVM e do controlo autónomo sobre o sistema cardiovascular	6
Figura 3 - Representação esquemática das interacções entre o CVM e outras áreas corticais ..	7
Figura 4 - Variação normal da FC durante a MV	12
Figura 5 - Variabilidade normal da FC associada aos ciclos respiratórios.....	13

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Métodos da análise da influência do SNA no sistema cardiovascular.....	14
Tabela 2 - Efeitos da estimulação do nervo vago sobre o resultado de AVC isquémico.....	26

Lista de Acrónimos

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CO₂ - Dióxido de Carbono

CVM - Centro Vasomotor

DCV - Doenças Cardiovasculares

ECG - Electrocardiograma

FA - Fibrilhação Auricular

FC - Frequência Cardíaca

HF - Variações de alta frequência da frequência cardíaca

LF - Variações de baixa frequência da frequência cardíaca

MV - Manobra de Valsalva

OMS - Organização Mundial de Saúde

PA - Pressão Arterial

SNA - Sistema Nervoso Autónomo

VLF - Variações de muito baixa frequência da frequência cardíaca

Introdução

As doenças cerebrovasculares são uma das patologias com maior morbilidade e mortalidade no nosso país e em todo o mundo ocidental. (1; 2)

São comuns, mas no entanto pouco abordados ao longo do curso de Medicina, os distúrbios no funcionamento do Sistema Nervoso Autónomo (SNA) associados a doenças cardiovasculares (DCV). (3) Exemplos dessas alterações manifestam-se ao nível da termorregulação, com sudorese assimétrica e membros hemiplégicos frios, ao nível da regulação urogenital com o surgimento de incontinência e retenção urinária, impotência e incapacidade de atingir o orgasmo e na regulação gastrointestinal manifestando-se por gastroparesia e úlceras de stress. (3; 4)

O objectivo dessa dissertação será no entanto esclarecer as alterações da regulação do sistema cardiovascular por disfunção SNA após um AVC, especificamente as manifestas nas alterações da variabilidade da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) e as suas implicações.

1. Acidente Vascular Cerebral

AVC pode ser definido segundo a OMS, como “desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbios focais (ou globais) da função cerebral, com sintomas que perduram por um período superior a 24 horas ou conduzem à morte, sem outra causa aparente que a de origem vascular”. (1) É, assim, a perda súbita de função neurológica causada por uma lesão vascular, levando a perda de irrigação sanguínea de uma área cerebral. (5)

1.1. Epidemiologia

Ainda de acordo com a OMS, 15 milhões de pessoas em todo o mundo são afectadas por AVCs todos os anos. Destas, 5 milhões morrem e 5 milhões ficam permanentemente incapacitadas. (1) A realidade portuguesa enquadra-se nesses números, uma vez que é uma das patologias neurológicas mais comuns e uma das causas mais frequentes de internamento hospitalar, sendo considerada a primeira causa de morte em Portugal e a principal causa de incapacidade em pessoas idosas. Segundo a Sociedade Portuguesa de AVC, 50% dos doentes que sobrevivem a um AVC ficam com limitações nas actividades da vida diária. (2; 6)

Apesar de a incidência de novos casos estar estabilizada e de a mortalidade ter vindo a decrescer, a prevalência da doença tem vindo a aumentar devido ao aumento da esperança média de vida e consequente aumento da franja de população mais idosa afectada. Devido a esse fenómeno e sequelas de incapacidade associadas, o AVC implica cada vez maiores custos familiares, sociais e económicos aos próprios e ao sistema de saúde que reforçam a necessidade de conhecer melhor essa doença. (1; 2; 6)

1.2. Fisiopatologia

1.2.1. Etiologia Isquémica

Aproximadamente 85% dos AVCs são isquémicos. (7) Apesar de o tratamento inicial não depender do conhecimento da etiologia, conhecer o mecanismo causal é importante para que se possa saber onde actuar de modo a prevenir recorrências. (7; 8)

Em aproximadamente 30% dos AVCs isquémicos não é possível determinar a causa, designando-se estes por AVCs de causa não determinada. Em relação aos restantes 70% podemos dividi-los em três grandes grupos: lacunares (20% dos casos), cardioembólicos (20% dos casos), aterotrombóticos e finalmente uma pequena percentagem causada por um conjunto de outras causas pouco frequentes. (7; 8)

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

1.2.2. Etiologia hemorrágica

Corresponde a uma causa muito menos comum, sendo que apenas 15% dos AVCs são hemorrágicos, podendo ser subaracnoideais e intraparenquimatosos. (7; 8)

A recuperação de um AVC depende da circulação colateral existente, da PA e do local e mecanismo específico de oclusão, sendo que se o fluxo sanguíneo é reestabelecido antes de ocorrer morte celular significativa o paciente pode ter uma recuperação total ou quase total da função deficitária. (7; 8)

1.3. Prevenção

O AVC ocorre com maior frequência em indivíduos com determinados factores de risco, a maior parte deles preveníveis: hipertensão arterial, diabetes, dislipidémia, presença de FA, tabagismo, consumo de álcool, obesidade e antecedentes patológicos, nomeadamente de enfarte do miocárdio, doença cardíaca valvular e cardiomiopatia e história familiar de DCV. A idade, sendo uma variável que aumenta os efeitos cumulativos e de cada uma dessas variáveis, acaba por ser um dos principais factores preditores do surgimento de doença. Para além dos factores enumerados, também a raça, sexo e outros factores determinados geneticamente alteram a probabilidade de AVC. (1; 2; 6; 7; 8)

A prevenção dos faz-se em três linhas principais, cada uma sendo uma perspectiva diferente de diminuir os factores de risco, implementando-se conforme a necessidade pela ordem exposta: prevenção comportamental, prevenção farmacológica e prevenção cirúrgica dos factores de risco. (7; 8)

A primeira medida, a prevenção comportamental dos factores de risco, é a de menor custo e que acarreta menores efeitos adversos potenciais, sendo também a mais eficaz na prevenção primária e secundária do AVC. (7; 8)

2. O Sistema Nervoso Autónomo

O SNA é a parte do sistema nervoso que controla funções involuntárias do organismo mediadas pela acção de fibras de músculo liso, músculo cardíaco e glândulas como as salivares, gástricas e sudoríparas e a medula supra renal. (5) É controlado a partir do hipotálamo e dos circuitos nervosos de si dependentes no tronco cerebral e na medula espinal. A acção é depois modulada através das vias descendentes a partir desses locais para neurónios pré-ganglionares que por sua vez controlam a actividade dos neurónios motores viscerais primários nos gânglios autónomos. (9; 10)

Está dividido em duas partes: o subsistema simpático ou divisão toracolombar e parassimpático ou divisão craniosacral. (5; 9; 10)

Estando ambos sempre em actividade permanente, o subsistema simpático é activado predominantemente para lidar com respostas à mudança, mobilizando os recursos do organismo, predominando a sua acção em situações de stress. (5; 9; 10)

O parassimpático predomina durante os estados de maior estabilidade no funcionamento do organismo, durante situações de menor stress. Actua através da libertação de acetilcolina nos efectores viscerais. (5; 9; 10)

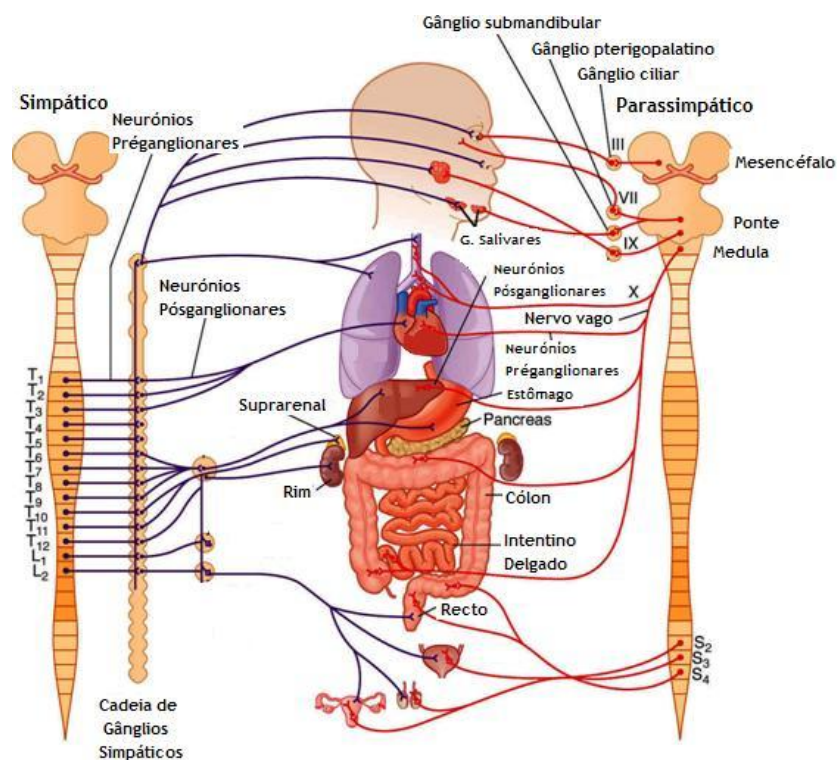


Figura 1 (Adaptado de Taber's Cyclopedic Medical Dictionary) - SNA: representação esquemática. (5)

2.1. Regulação pelo SNA da função cardiovascular

O sistema cardiovascular é capaz de fornecer um aporte de sangue diferenciado a diferentes partes do organismo conforme as necessidades, mantendo a homeostasia do organismo. A monitorização desse equilíbrio requer integração da informação sensorial sobre a PA (informação barossensorial) e da informação sobre os níveis de oxigénio e CO₂ no sangue (informação quimiossensorial). (5; 9; 10)

Os barorreceptores estão localizados no coração e principais vasos sanguíneos, sendo activados quando os elementos das paredes do vaso se dilatam ou contraem. Os quimiorreceptores encontram-se nos corpos carotídeos, pequenos órgãos na bifurcação das artérias carótidas comuns, e reagem às alterações na pressão parcial de oxigénio e CO₂ no sangue. (5; 9; 10)

A informação aferente proveniente dos baro e quimiorreceptores modula a actividade das vias motoras viscerais e dos músculos alvo cardíaco e liso dos vasos sanguíneos através da acção do sistema nervoso simpático e parassimpático sobre o sistema cardiovascular. (5; 9; 10)

2.1.1. Centro Vasomotor

Existe no sistema nervoso central uma área denominada centro vasomotor (CVM), situado no bulbo, na sua substância reticular e no terço inferior da ponte. divide-se convencionalmente nas áreas vasoconstritora, vasodilatadora e sensorial. (9)

Quando ocorre elevação da PA esta é detectada pelos barorreceptores, que inibem a actividade tónica dos neurónios pré ganglionares simpáticos na medula e paralelamente estimulam os neurónios pré ganglionares parassimpáticos no núcleo motor dorsal do vago e no núcleo ambíguo, que influenciam a FC. Existe também uma influência exercida pelos quimiorreceptores, embora menos importante. Essas alterações no equilíbrio entre a actividade simpática e parassimpática levam a uma diminuição do estímulo simpático e a uma maior acção inibitória parassimpática no *pacemaker* e na musculatura cardíaca. Há assim diminuição da FC e redução da efectividade das contracções miocárdicas com dilatação das artérias periféricas e redução da PA. (5; 9; 10)

Por outro lado, uma queda da PA por exemplo associada a perda de sangue tem o efeito oposto inibindo a actividade parassimpática e aumentando a simpática, mudanças necessárias à distribuição prioritária do sangue para órgãos vitais como encéfalo coração e rins. (5; 9; 10)

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

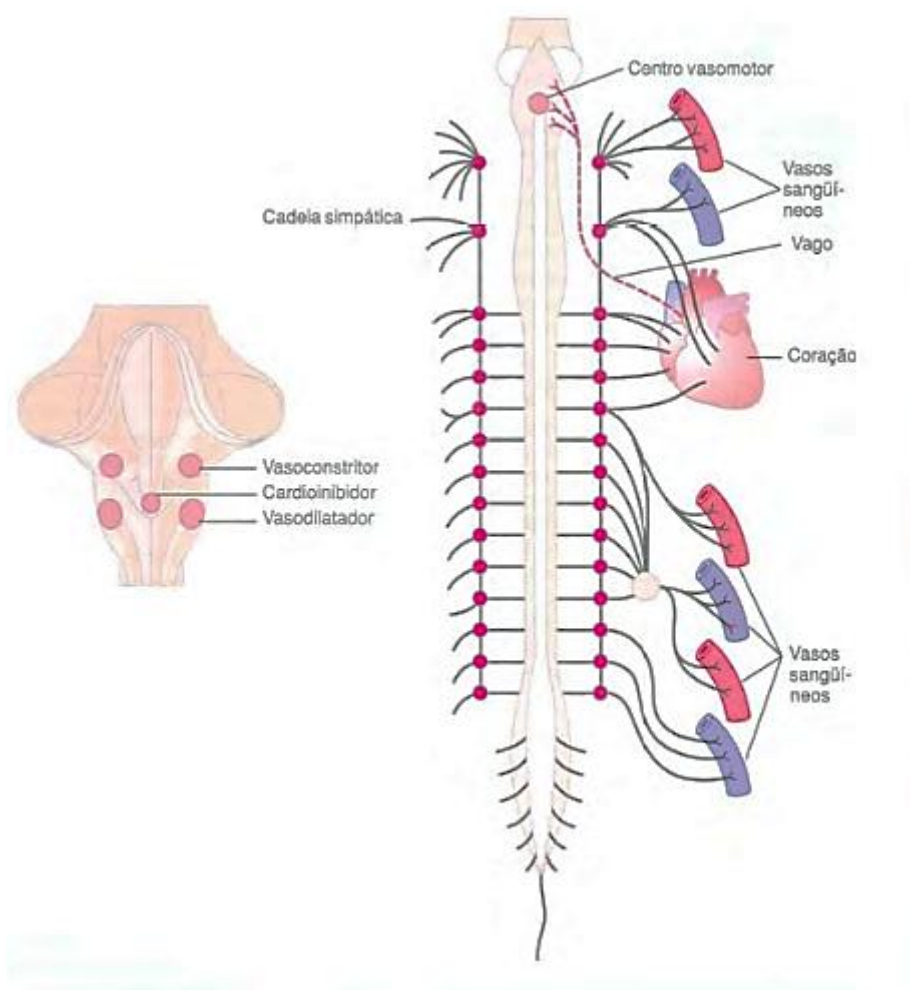


Figura 2 - Representação esquemática do CVM (à esquerda) e do controlo autónomo sobre o sistema cardiovascular (à direita) (9)

2.1.2. Controlo do CVM por centros nervosos superiores

Está descrita na literatura a existência de interacções entre neurónios na substância reticular da ponte, mesencéfalo e diencéfalo e o CVM, sendo no entanto a fisiologia dessas interacções ainda escassamente compreendida. É considerado assim que áreas dispersas no encéfalo podem afectar profundamente o funcionamento do sistema cardiovascular através das suas interacções com o CVM. (9)

Neurónios nas porções mais laterais e superiores da substância reticular provocam excitação enquanto que as zonas mais mediais e inferiores causam inibição do CVM. (9)

O hipotálamo também tem influencias no controlo do sistema vasoconstritor através das suas acções sobre o CVM, sendo que as áreas póstero-laterais do hipotálamo causam excitação, enquanto que as áreas anteriores causam excitação ou inibição leves. (9)

Balanço do Sistema Nervoso Autônomo em doentes com AVC

Áreas do córtex cerebral também tem influencia sobre o CVM. A estimulação do córtex motor estimula-o através de impulsos descendentes transmitidos para o hipotálamo e daí para o CVM. A estimulação do lobo temporal anterior, das áreas orbitais do córtex frontal, da parte anterior do giro cingulado, da amígdala, do septo e do hipocampo pode também ter influencia. (9)

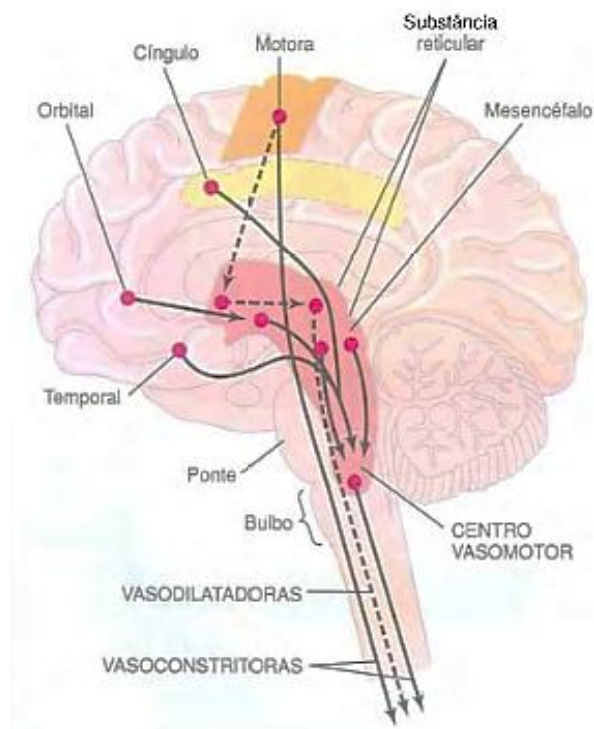


Figura 3 - Representação esquemática das interações entre o CVM e outras áreas corticais (9)

3. Análise da influência do SNA no sistema cardiovascular

Têm sido utilizadas várias abordagens no sentido de compreender melhor as alterações no funcionamento do SNA após um AVC. Essas passam pelo estudo de variáveis fisiológicas dependentes de regulação do SNA.

Para além dos testes descritos existem outros que também permitem avaliar o funcionamento do SNA, nomeadamente avaliações da função sudomotora e vasomotora cutânea. (11; 12) Contudo, os apresentados constituem os mais bem estabelecidos e mais utilizados pelos estudos apresentados na bibliografia consultada como avaliadores da função barorreflexa na regulação tanto a PA como a FC. (12)

Pelo conhecimento dos seus resultados em indivíduos saudáveis, foi possível utilizá-los em diversos estudos com doentes com AVC como prova da existência de disautonomia, tendo permitido chegar às conclusões apresentadas na literatura consultada para a elaboração da dissertação.

3.1. Condições necessárias para a avaliação do funcionamento do SNA

Muitos factores influenciam o funcionamento do SNA: posição corporal, estado emocional, alimentos ingeridos e medicamentos ou outras substâncias. Quando possível, e dependendo dos objectivos e particularidades de cada estudo, certos estímulos devem ser retirados antes da avaliação. Assim, cafeína e nicotina não devem ser consumidos 3 a 4h antes de uma avaliação, e o álcool deve ser evitado nas 8h precedentes ao estudo. Simpaticomiméticos e anticolinérgicos devem ser suspensos aproximadamente 48h antes dos testes. Além disso, 30 minutos antes dos procedimentos os pacientes devem ser sentados ou deitados num espaço silencioso, com condições de temperatura e humidade neutras. (11)

O objectivo dessas medidas é, obviamente tendo em conta a especificidade de cada estudo, homogeneizar o mais possível as condições de teste de cada indivíduo da amostra, de forma a torná-los comparáveis durante a avaliação dos parâmetros cardiovasculares.

3.2. Métodos de análise

3.2.1. Avaliação dos níveis de neurotransmissores

Uma forma clássica de avaliar a actividade do SNA é através das mudanças nos níveis séricos e urinários de catecolaminas e corticosteroides, cuja maior ou menor produção está

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

dependente do balanço de forças entre a actividade dos sistemas simpático e parassimpático. (9; 10; 11; 13)

A actividade do sistema nervoso simpático é avaliada com base na concentração plasmática ou urinária de noradrenalina. Contudo essas medições levam a conclusões com limitações uma vez que a noradrenalina está sujeita a reabsorção variável dependente da densidade do plexo basilar e da velocidade da circulação sanguínea em diferentes órgãos. Além disso a noradrenalina circulante representa apenas 5 a 10% da quantidade secretada dos terminais nervosos. Contudo, a avaliação da noradrenalina sérica é melhor que a avaliação da noradrenalina, adrenalina e seus metabolitos na urina que eram classicamente utilizados. (10; 11; 13)

A adrenalina plasmática é um reflexo da actividade da medula supra renal, sendo que as suas medições tem maior relevância clinica quando são combinadas com a avaliação das respostas a agonistas e antagonistas adrenérgicos ou quando as variações dos seus níveis são avaliadas em associação a estímulos fisiológicos supostamente capazes de induzir mudanças nos seus níveis, como por exemplo passar de uma posição deitada para ortostatismo. (10; 11; 13)

A acetilcolina é muito rapidamente desintegrada pela acção das acetilcolinesterases, não tendo a sua medição valor clínico. (11)

3.2.2. Testes da sensibilidade dos barorreceptores

A sensibilidade dos barorreceptores é na maioria dos estudos definida pela mudança no intervalo RR em função das variações da PA. (14; 15)

Os testes clássicos para estudo do funcionamento dos barorreceptores envolvem a administração intravenosa de substancias vasoconstritoras (como a angiotensina ou a fenilefrina) ou vasodepressoras (como a nitroglicerina ou o nitropussiato de sódio) tanto em bólus como em infusão contínua (menos comum). Na existência de reflexos cardiovasculares normais, uma subida da PA deverá desencadear bradicardia e uma descida taquicardia. A relação entre as duas variáveis (PA medida batimento a batimento e FC na forma de intervalo de tempo entre ondas R do ECG) pode ser representada através de um gráfico em que se deverá verificar um aumento do intervalo RR (ou seja diminuição da FC) relacionado com o aumento da PA. (11; 14; 16)

A integridade do funcionamento dos barorreceptores também pode ser avaliada através do uso de um colar que aplica uma pressão negativa no pescoço, em que se avalia não só uma resposta ao nível da mudança da FC mas também a resposta na alteração da própria PA. (11)

Os novos métodos de avaliação do funcionamento dos barorreceptores são não invasivos e avaliam os reflexos associados a mudanças espontâneas (não provocadas como no caso da

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

injecção de fenilefrina) da FC, principalmente os associados aos ciclos respiratórios. (11; 14; 16)

3.2.3. Análise linear da variabilidade da Frequência Cardíaca

Apesar de a análise dos níveis de neurotransmissores ser um método mais simples de estudo, as avaliações do SNA têm-se baseado, em muitos estudos publicados em análises da variabilidade da FC e PA, uma vez que permite uma avaliação não invasiva, fácil de executar e facilmente reproduzível. (11; 14; 17; 18; 19; 20; 21)

A variabilidade da FC é essencialmente um reflexo da influência do SNA no nódulo sinusal. A FC altera-se fisiologicamente com muitas das alterações das necessidades orgânicas impostas ao sistema cardiovascular relacionadas com mudanças na respiração, postura e actividade física e mental, sendo também necessário ter em consideração essas variáveis na avaliação. Informações sobre variações na PA são também necessárias para compreender variações no imediato da FC pois esta está em grande parte sob controlo de um reflexo iniciado por barorreceptores e mediado através do vago até ao nódulo sinusal. (11; 17; 22)

Um dos métodos utilizados é a interpretação do espectro da variabilidade da FC, na medida em que esta é possível em quase todos os doentes com DCV, mesmo com disfunções motoras muito acentuadas, pois não é necessária a colaboração do paciente. Foi inicialmente usada como uma forma de compreender o balanço simpato-vagal após stresses físicos e psicológicos, mas também no diagnóstico de neuropatias do SNA. Mais tarde revelou-se como um instrumento útil na avaliação de pacientes com enfarte do miocárdio e depois na avaliação do impacto dos AVCs no balanço do SNA. (11; 12; 14; 15; 17; 19)

Baseia-se em registos de ECG, quer através de registo de Holter de 24h quer com dispositivos que permitem registo junto ao leito da FC. A partir desses registos pode ser feita uma análise da FC recorrendo a software para esse efeito tendo em conta duas perspectivas: análise no domínio do tempo e no domínio da frequência. O software analisa os dados fornecendo vários indicadores relacionados com maior ou menor actividade do SNA como um todo ou o predomínio de um dos seus subsistemas (simpático ou parassimpático). (11; 12; 14; 15; 17; 19)

Na análise no domínio do tempo o objectivo é analisar as variações dos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos (referidos como intervalos RR, ou seja intervalos entre ondas R ou entre os batimentos cardíacos) através dos quais é possível medir e fazer a análise das variações da FC, que existem mesmo sob condições estáveis. A maior parte das vezes são calculados baseados em monitorizações de Holter de 24h mas por vezes também são calculados a partir de intervalos de 5 minutos, mais curtos, que permitem avaliar a influencia de variados factores sobre a FC. (11; 12; 14; 15; 17; 19)

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

Alguns parâmetros da análise no domínio do tempo são o SDNN (desvio standard do NN ou seja, do intervalo entre ondas R normais, que engloba tanto a variabilidade a curto como a longo prazo, descrevendo a variação da FC como um todo), SDANN (desvio standard dos intervalos entre ondas R calculados em períodos sucessivos de 5 minutos de um registo de 24 horas, avaliando os componentes de mudança mais lenta na FC), rMSDD (a raiz quadrada das diferenças ao quadrado médias dos intervalos entre ondas R sucessivas, descrevendo a variação a curto prazo, ou seja, a actividade parassimpática). (11; 17; 19)

Na análise do domínio da frequência importa essencialmente revelar a natureza cíclica existente nas mudanças nos intervalos RR, sendo que as medições permitem o cálculo do poder de densidade para diferentes faixas de frequências. Podemos distinguir essencialmente componentes de alta frequência e de baixa frequência. O componente de alta frequência (referido como HF de *high frequency*) refere-se a variações na FC numa razão de uma oscilação por 6 segundos ou mais rápido (ou seja, oscilação em intervalos de tempo menores aumentando a frequência) e relaciona-se com o ritmo respiratório, sendo considerado uma medida do tónus parassimpático. Isto porque a variação da FC existente na respiração deve-se a acção do vago, dependente do sistema parassimpático. A ausência dessas variações cíclicas dos intervalos RR indica assim diminuição da regulação parassimpática. (11; 17; 19)

O componente de baixa frequência (referido com LF de *low frequency*) refere-se a ritmos mais lentos de alterações da FC (sendo referidas na literatura oscilações a uma taxa a cada 10 segundos ou mais lentas) e correlaciona-se com a actividade vasomotora periférica e termorregulação representando influências simpáticas e parassimpáticas. (11; 17; 19)

Pode-se calcular uma razão LF/HF que é um marcador indicativo das mudanças no equilíbrio simpátovagal, sendo que quando está aumentado implica um predomínio da actividade simpática. (11; 17; 19)

Os componentes de frequência muito baixa (referidos como VLF de *very low frequency*) representam mecanismos regulatórios de longo prazo principalmente ligados a factores hormonais e de termorregulação, não estando dependentes do reflexo desencadeado por alterações na percepção dos barorreceptores, sendo consideradas um bom indicador do estado de saúde geral. (11; 17; 19)

3.2.4. Análise não linear da variabilidade da Frequência Cardíaca

Os chamados métodos não lineares constituem ferramentas mais recentes que permitem analisar a variabilidade da FC, fornecendo mais informação além da dos métodos tradicionais. Entre estes encontram-se o mapa de Poincaré, a análise de flutuação rectificadora e métodos de entropia, cuja aplicabilidade clínica não se encontra ainda devidamente estabelecida uma vez que não são ainda compreendidos todos os seus fundamentos fisiológicos. (23)

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

3.2.5. Bateria de testes de Ewing

Uma das opções com maior tradição na avaliação global dos reflexos cardiovasculares sob controlo do SNA é bateria de testes de Ewing, que inclui a MV, a resposta à respiração profunda, o teste do ortostatismo e exercícios isométricos. Este conjunto de testes permite avaliar as alterações reflexas da FC em função de mudanças da PA e vice versa. Nem sempre se pode executar em todos os doentes com AVC devido às suas limitações físicas. (11; 19)

Manobra de Valsalva

A MV consiste numa expiração forçada contra uma resistência e permite avaliar a função dos barorreceptores. Um aumento da pressão torácica leva a um aumento temporário da PA (fase I), o que, por activação dos barorreceptores leva a uma bradicardia. Em seguida, devido a um retorno venoso limitado e a um baixo volume ejetado a PA baixa com uma taquicardia compensatória concomitante (fase II). Quando a expiração cessa (fase III), existe um maior descida da PA devido à expansão da vasculatura pulmonar enquanto aumenta a FC. Finalmente (na fase IV), devido a activação dos barorreceptores, ocorre um aumento da PA e bradicardia concomitante. (9; 11; 19)

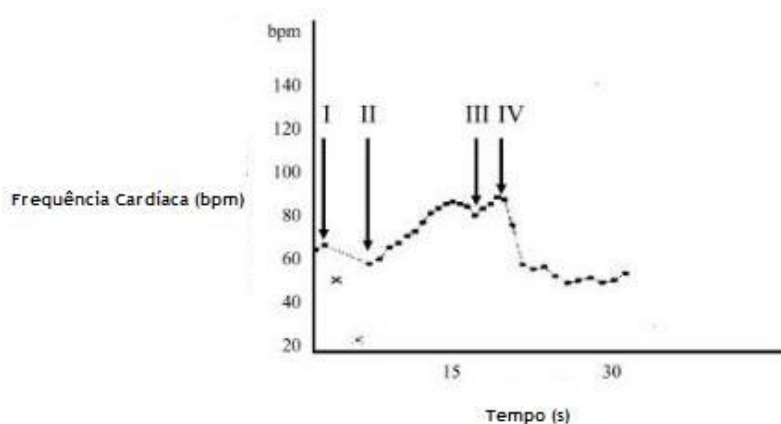


Figura 4 - Variação normal da FC durante a MV, demonstrando as respostas mediadas pelos barorreflexos em cada uma das fases I a IV (15)

Podem ser calculadas várias razões a partir desses valores. O rácio de Valsalva é a razão entre o intervalo RR mais longo registado na fase IV (no qual deve haver bradicardia em resposta ao aumento da PA, dependente de mecanismo vagal) pelo intervalo RR mais curto na fase II ou início da fase III (na qual deve haver taquicardia em resposta à descida da PA). Reflecte assim a função parassimpática sendo considerado anormal quando inferior a determinado valor. Pode no entanto também ser calculada a razão inversa, mantendo-se no entanto o princípio de avaliar a função vagal. (11; 19; 24)

Por outro lado, podem ser avaliadas as alterações na PA, sendo que a sua queda no início da fase II não deve exceder determinado valor, e no final dessa fase ou no início da fase III deve

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

voltar a valores normais, reflectindo o funcionamento de reflexos com efeito vasoconstritor dependentes da função simpática. Também é referida na literatura que o tempo que demora a ocorrer a recuperação da PA pode ser avaliado como indicador da função simpática. (11; 19; 24)

Respiração profunda

A avaliação do funcionamento dos estímulos autónomos nesse caso baseia-se na arritmia respiratória, um reflexo do parassimpático, que é mais evidente em frequências respiratórias de 6 ciclos por minuto. Na realização do teste, pede-se ao indivíduo que respire a essa frequência, demorando aproximadamente 5 segundos na inspiração e 5 segundos na expiração, sendo que depois é calculada uma diferença entre a média das acelerações da FC durante a inspiração e a média das desacelerações da FC durante a expiração. O valor dessa diferença deve ser maior que 10 a 15 batimentos por minuto, sendo que existe uma tendência para atenuação da diferença com a idade, devendo no entanto manter-se acima de 5 batimentos por minuto aos 50 anos. Outra opção consiste em calcular a razão entre o maior intervalo RR durante a expiração e o intervalo RR mais curto durante a inspiração, sendo que o valor normal obtido deve ser superior a 1,2. (11; 19)

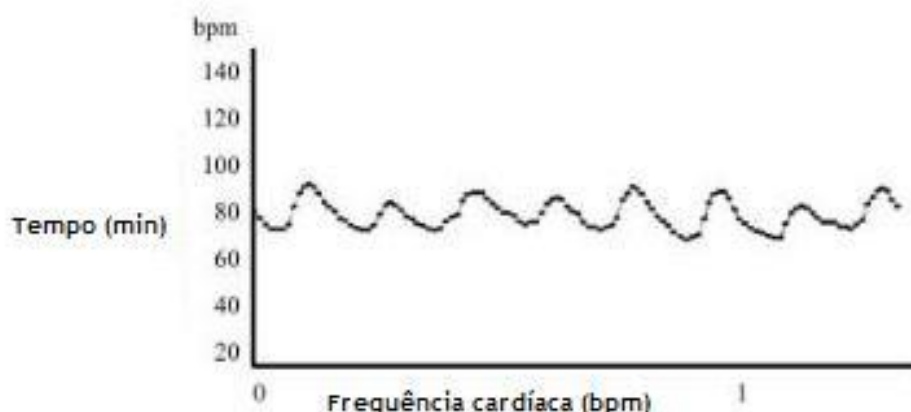


Figura 5 - Variabilidade normal da FC associada aos ciclos respiratórios a uma frequência de 6 ciclos por minuto (15)

Exercício isométrico

Um dos efeitos desencadeados pela manutenção de um esforço isométrico, nomeadamente apertar um dinamómetro com uma mão, é um aumento simultâneo da PA sistólica e diastólica e da FC reflexo de estímulos simpáticos desencadeados pelo esforço muscular. O objectivo do teste é a medição da diferença entre a PA diastólica mais alta durante o exame e a PA diastólica média em repouso, sendo que o valor obtido deve ser maior que 15 mmHg. A ausência desse reflexo pode assim indicar disautonomia simpática. (11; 19)

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

Posição ortostática

A avaliação das respostas hemodinâmicas a uma mudança activa de posição de decúbito para ortostatismo pode fornecer informações acerca do funcionamento do SNA. Após um indivíduo se levantar existe uma redistribuição do volume sanguíneo para os membros inferiores, o que diminui o retorno venoso e o volume sistólico, sendo que para manter a homeostasia hemodinâmica o organismo deve actuar com uma resposta compensatória simpática adequada. Esta resposta divide-se numa fase imediata (os primeiros 30 segundos), na fase de estabilização precoce (primeiros 2 minutos) e na resposta prolongada à posição ortostática (após 5 minutos). Inicia-se imediatamente com uma queda da PA sistólica e diastólica com correspondente taquicardia, sendo que após essa compensação inicial da redistribuição gravitacional do sangue, na fase de estabilização existe um aumento da FC de 10 a 15 batimentos por minuto e um aumento da PA diastólica de aproximadamente 10 mmHg enquanto a sistólica diminui ligeiramente. (11; 19; 24)

Para avaliar o funcionamento do SNA podem ser avaliadas as alterações na FC e PA. A avaliação das mudanças da FC é feita no primeiro minuto através do cálculo da razão 30:15 que consiste em dividir o intervalo RR no 30º batimento cardíaco pelo intervalo RR no 15º batimento cardíaco imediatamente após o indivíduo se levantar, devendo o valor obtido ser pelo menos 1,04 (ou seja, revelando um aumento do intervalo RR após 30 segundos, o que corresponde à reestabilização da FC em valores inferiores). A avaliação da resposta da PA é baseada em respostas mais tardias, sendo considerada a diferença entre a PA em decúbito e a PA mínima após se levantar, sendo que uma diminuição da PA sistólica superior a 20 mmHg ou da PA diastólica superior a 10 mmHg é considerada anormal. (11; 19)

A desvantagem desses testes em relação à análise da variabilidade da FC é a necessidade de haver vontade de colaboração por parte do doente e as limitações impostas pela incapacidades dos doentes impeditivas da colaboração no teste, o que acaba por limitar as amostras, podendo desvirtuar o resultado dos estudos que neles se baseiam. (11; 19)

Tabela 1 - Métodos da análise da influência do SNA no sistema cardiovascular

Métodos de análise da influência do SNA no sistema cardiovascular	
Avaliação dos níveis de neurotransmissores	Simpáticos
	Parassimpáticos
Testes de sensibilidade dos barorreceptores	Clássicos, com injeção de substâncias vasomotoras
	Colar cervical
	Avaliação de mudanças associadas a processos fisiológicos como o ciclo respiratório

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

Análise da variabilidade da FC	No domínio do tempo
	No domínio da frequência
	Métodos não lineares da análise da variabilidade da FC
Bateria de testes de Ewing	MV
	Respiração profunda
	Ortostatismo
	Exercícios isométricos

4. Natureza da disfunção do SNA pós-AVC: disfunção simpática ou parassimpática?

Apesar amplamente demonstradas alterações no funcionamento do SNA existe alguma controvérsia em relação à sua natureza.

Um estudo de Myers et al. refere que o surgimento de arritmias e outras complicações cardiovasculares após um AVC se deve a um aumento da actividade do sistema simpático, comprovada pelo aumento dos níveis de catecolaminas registados. De outra perspectiva, o estudo de Orlandi G. et al., mais recente, demonstra que além de uma maior incidência de arritmias e supressão da variabilidade da FC, verifica-se um aumento nos valores de PA no primeiro dia pós AVC. O facto de no estudo se ter verificado um aumento na razão LF/HF e o facto de se registarem níveis aumentados de catecolaminas também sugere uma disfunção do SNA, com predomínio da actividade simpática. Os defensores da tese segundo a qual existe predomínio do simpático após um AVC defendem que tal explica os níveis aumentados da PA basal após um enfarte cerebral. (13; 25)

Já outros estudos, como o de L. Xiong et al. demonstra o contrário. Numa amostra com 94 pacientes com enfarte isquémico (sendo destes 30 nos primeiros 7 dias após o enfarte e os restantes nos primeiros 6 meses) e um grupo controlo de 31 indivíduos estudou-se o funcionamento do SNA pela bateria de testes de Ewing e pela análise do espectro da variabilidade da FC em pacientes com enfarte isquémico em comparação com um grupo controlo, tendo-se chegado a duas conclusões: ocorre disautonomia na fase aguda do enfarte isquémico, persistindo essa por 6 meses e a disfunção do parassimpático, mais do que a disautonomia, é a predominante após o AVC. O componente LF (componente de baixa frequência que se refere a ritmos mais lentos de alterações da FC e se correlaciona com a actividade simpática e parassimpática) estava significativamente reduzido em todo o grupo com enfarte isquémico em relação aos controlos. Em relação aos resultados dos testes de Ewing os pacientes na fase aguda mostraram alteração nos resultados de dois testes ao sistema parassimpático (razão na MV e resposta da FC à respiração) sendo que na fase crónica a resposta a todos os testes do sistema parassimpático estava alterada em comparação com o grupo controlo, não havendo diferenças relevante entre os grupos nos testes que avaliavam o funcionamento simpático. Assim, deste estudo pode-se concluir que a disautonomia que surge com o enfarte isquémico se mantém e agrava pelo menos durante 6 meses e que resulta mais de disfunção parassimpática que simpática. (19) Contudo, existem fontes que defendem não um agravamento mas sim uma melhoria e atenuação da disautonomia ao longo dos primeiros 6 meses após o AVC. (26)

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

Também o Korpelainen et al. usando uma amostra de 40 doentes com enfarte cerebral e 55 controlos saudáveis se propôs estudar a função do SNA através do registo das respostas da FC e PA à respiração normal e profunda, MV e trabalho isométrico. Na fase aguda e após um mês as respostas da FC à respiração normal, profunda e MV estavam comprometidas indicando hipofunção do sistema parassimpático, sendo que após 6 meses já se apresentavam normais. (27)

Num estudo de Barron et al. registou-se um quase desaparecimento da componente de alta frequência (associada ao tónus parassimpático) no espectro da FC de doentes com enfarte cerebral em relação a um grupo controlo, apontando mais uma vez para disfunção parassimpática associada a anomalias do sistema simpático após um AVC. (28)

Em outro estudo de Korpelainen et al. verifica-se uma acentuada supressão da variabilidade da FC, que se interpreta como sendo uma manifestação de disfunção do SNA no enfarte cerebral. O facto de estarem suprimidos todos os componentes da variabilidade da FC indica que tanto o sistema simpático como o parassimpático estão disfuncionais nos pacientes com AVC agudo. A variabilidade foi particularmente baixa na fase aguda e ao longo dos 6 meses de follow-up, sendo que se verifica uma associação entre a severidade dos deficits neurológicos e a incapacidade. (29)

Apesar de inicialmente na literatura ter existido tendência para apresentar esse problema como o resultado de um predomínio da função do sistema simpático, mais tarde surgiram estudos que demonstram outra realidade. Segundo as fontes consultadas, actualmente é aceite que as disautonomias referidas resultam de anomalias não só no funcionamento do sistema simpático, como também do parassimpático. Apesar de ainda não totalmente compreendidos os mecanismos em causa, pensa-se que o tipo de alteração existente depende do local da lesão cerebral, como é descrito na secção seguinte.

5. Efeitos da localização do enfarte na alteração do funcionamento do SNA

Apesar de ainda não serem totalmente compreendidos os mecanismos causadores dessas alterações pós AVC sabe-se que não se devem a lesões nos órgãos que as manifestam mas sim a uma lesão em centros nervosos superiores que controlam o SNA. Essa disfunção é reflectida pelos níveis aumentados de catecolaminas séricas e urinárias registadas após um AVC, de forma independente da PA, idade e stress, outros factores potenciais responsáveis por essa elevação. Além disso verificou-se que a PA no grupo controlo estava correlacionada com os níveis de norepinefrina, o mesmo não se verificando no grupo com enfarte cerebral, o que aponta para a possibilidade de o distúrbio neurológico alterar essa relação existente entre os níveis de PA e de catecolaminas. (13)

De uma forma geral os danos em áreas frontoparietais e do tronco cerebral e a disrupção de vias descendentes do hipotálamo pelo mesencéfalo, tronco cerebral e medula são os responsáveis por essas alterações. Considera-se que localização e a extensão da lesão cerebral têm mais influência que o mecanismo de lesão (isquémico ou hemorrágico) na magnitude da disautonomia. (30)

5.1. Lesões no córtex da Ínsula

O córtex da ínsula, no território irrigado pela artéria cerebral média é a área cortical preponderante no controlo da regulação cardiovascular simpática e parassimpática, devido às suas extensas ligações com o sistema límbico, tendo também ligações neuronais com outras áreas de regulação autónoma. (30; 31)

Existe uma aparente lateralização das influências da ínsula sobre os parâmetros cardiovasculares controlados pelo SNA. Foi descrito que a estimulação do córtex insular do hemisfério direito em cirurgias para tratamento da epilepsia aumenta as influências simpáticas, levando ao surgimento de taquicardia e aumentos da PA. Por outro lado a mesma estimulação do lado esquerdo está mais associada às influências parassimpáticas sobre o sistema cardiovascular, com o surgimento de bradicardia e diminuição da PA. (32)

Apesar de ser ainda controverso o papel desse possível predomínio da função simpática após enfarte do lado direito, põe-se a hipótese de que os seus efeitos possam contribuir para aumentar a viabilidade da área de penumbra isquémica. (28; 33)

Devido a esse facto o envolvimento dano isquémico do córtex insular direito pode ter relevância clínica devido ao seu impacto negativo no prognóstico, tendo esse impacto sido

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

descrito como independente de outros factores prognósticos como idade e gravidade do enfarte. (34; 35; 36)

Há no entanto também estudos que não conseguem detectar diferenças significativas nos resultados dos testes à função autónoma entre doentes com lesão cerebral no hemisfério direito ou esquerdo. (37)

Por outro lado foi também descrito que quando não se tem em consideração o envolvimento específico do córtex insular no estudo pós AVC, não existe diferença significativa no prognóstico funcional medido pela pontuação de Rankin modificada entre pacientes com enfarte do hemisfério direito e do hemisfério esquerdo (o que reforça o potencial papel da ínsula como influencia na regulação autónoma cardiovascular). (38)

Num estudo de Sander et al. descreveu-se também que de uma forma geral, as manifestações autónomas após um enfarte são mais proeminentes quando há envolvimento da ínsula. (39)

5.2. Lesões em áreas além da Ínsula

Para além dos enfartes afectando a ínsula, estão também descritos efeitos disruptivos da regulação cardiovascular em lesões em outras áreas do córtex cerebral, nomeadamente no lobo frontal, temporal e acima de tudo no lobo parietal. Esses efeitos surgem de forma independente de outros factores de risco cardiovascular, do tamanho do enfarte e do seu mecanismo de lesão. Tais efeitos disruptivos reflectem-se em maior risco de morbimortalidade de etiologia cardíaca. (22)

Pensa-se que o mecanismo causador dessas alterações esteja relacionado com a existência de ligações entre as áreas corticais, principalmente o lobo parietal, e a ínsula, sendo que o enfarte parietal leva à retirada de um tónus inibitório dessa área do córtex sobre a ínsula, levando ao surgimento das manifestações de desequilíbrio do controlo autónomo do sistema cardiovascular. (40)

Esse mecanismo pode explicar o porque de alguns estudo não mostrarem resultado absolutamente conclusivos em relação à ligação entre o local das lesões cerebrais e os efeitos das mesmas ao nível do funcionamento simpático e parassimpático. Isto porque, segundo o mecanismo descrito, lesões localizadas exatamente no córtex da ínsula poderiam inibir a função que este desempenha (por exemplo, deprimir o sistema simpático em lesões na ínsula direita) mas lesões no mesmo lado, desde que comprometendo circuitos neuronais inibitórios, poderiam ter o efeito exatamente oposto (por exemplo, e na sequencia do exemplo anterior, uma lesão no hemisfério cerebral direito que não afecte exatamente a ínsula pode no entanto afectar circuitos supressores do efeito simpático da ínsula, levando a exacerbação dos mesmos).

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

Isso explica que, paradoxalmente à descrição da ínsula direita como responsável pelo controlo simpático, ter sido descrito que lesões no córtex do hemisfério cerebral direito levam, provavelmente devido a perda desse efeito inibitório sobre a ínsula, a um predomínio da função simpática. (41)

Está descrito que lesões no córtex ventromedial prefrontal levam também a modificações na resposta cardiovascular a estímulos emocionais, mesmo quando se tratam de lesões unilaterais. Quando o lado esquerdo é mais afectado existe uma menor resposta da FC e PA a estímulos, enquanto que as lesões do lado direito levam a respostas cardiovasculares exageradas e aumento da PA. (42)

Após enfarte isquémico temporal direito ou esquerdo foram também observadas disautonomias que evidenciavam um predomínio simpático pelo hemisfério direito. O facto de se diminuir o contributo do lobo temporal para as influências simpáticas no sistema cardiovascular pode levar a uma predominância cardiovagal que facilita o surgimento de bradicardias e assistolias após os enfartes. (43; 44)

Por outro lado, em um estudo de Meglic, B. et al. em que se analisou a variação dos níveis de catecolaminas e a variabilidade da FC em 14 indivíduos com enfarte no tronco cerebral, 6 com enfarte medular e 8 com enfarte não medular conclui-se que, talvez devido à reduzida dimensão da amostra, apenas nos enfartes medulares existe uma disautonomia após o enfarte, estando essa ausente nos restantes. (45)

6. Efeito do AVC na modulação do sistema cardiovascular pelo SNA

6.1. Disfunção dos barorreflexos

O reflexo dos barorreceptores é o principal mecanismo envolvido na regulação da PA. Os barorreceptores das câmaras cardíacas, do arco aórtico e carotídeos são activados pelas alterações da PA sistólica batimento a batimento, transmitindo informação para ser processada na ínsula de onde saem vias descendentes. (14; 22)

A activação dos barorreceptores por um aumento da PA sistólica desencadeia um estímulo vagal inibitório da atividade cardiovascular e diminuição da estimulação simpática, o que se manifesta como diminuição da FC e contractilidade cardíaca, diminuição da resistência vascular e do retorno venoso. Quando há diminuição da PA, deverá desencadear-se o mecanismo oposto. (14; 22)

6.1.1. Efeitos do enfarte na regulação da Frequência Cardíaca

Na fase aguda de um enfarte cerebral, devido às lesões que afectam os circuitos neuronais encefálicos envolvidos na regulação dos reflexos descritos, a variabilidade da FC em função da PA é significativamente menor que em pessoas saudáveis da mesma idade, o que indica assim disautonomia. (27; 29; 36; 37; 46; 47)

O facto de estarem suprimidos todos os componentes da variabilidade da FC (desvio standard dos intervalos RR no domínio do tempo e componentes de alta, baixa e muito baixa frequência) indica que tanto os sistemas simpático como parassimpático estão afectados. (29; 46; 48; 49)

Estudos que utilizaram a testes da bateria de Ewing comprovaram disfunção nas provas dependentes do funcionamento tanto do sistema simpático como do parassimpático. (27; 37)

Além disso, verifica-se uma relação entre a menor variabilidade da FC e a severidade da incapacidade e dos déficits neurológicos. (29; 46; 50)

Essa menor adaptabilidade da FC tem um valor prognóstico desfavorável devido à sua relação com o surgimento de arritmias ventriculares e de morte súbita na doença arterial coronária. (27; 51; 52)

Existem também estudos que descrevem a existência de alterações na variabilidade da FC não só através dos tradicionais domínios do tempo e frequência mas também recorrendo a outros

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

métodos como as medições de Poincaré dos intervalos RR (que recorre a métodos de análise de tipo diferente dos descritos). Este método, menos utilizado, é referido como potencialmente melhor que os tradicionais já descritos nessa dissertação. (47)

6.1.2. Efeitos do enfarte na regulação da Pressão Arterial

Segundo a literatura, os níveis de PA encontram-se aumentados na fase aguda de um AVC, diminuindo nos 3 a 10 dias seguintes. Os mecanismos propostos para esse aumento inicial estão relacionados com os aumentos já descritos nos níveis séricos de catecolaminas, reflexo da maior actividade do sistema nervoso simpático. (13; 16)

Contudo, o reflexo dos barorreceptores (nomeadamente os mecanismos centrais no tronco cerebral e centros corticais superiores) também tem um papel nas mudanças existentes após o enfarte cerebral. (16; 30)

Nos doentes com enfarte cerebral agudo verifica-se um aumento na variabilidade da PA sistólica em intervalos curtos quando esta é medida batimento a batimento, independentemente dos valores base de PA. Tal reflecte disfunção do reflexo dos barorreceptores uma vez que a variabilidade da PA varia de forma inversa à sensibilidade dos barorreceptores (ou seja, a disfunção do reflexo dos barorreceptores leva a maior a variabilidade da PA). Tal deve-se a alterações no funcionamento do SNA pela lesão existente no córtex, que impede o bom funcionamento do reflexo descrito nos parágrafos anteriores. (16; 53; 54)

Assinala-se que deve haver precaução na aceitação dessas conclusões uma vez que após um AVC pode haver alterações na função respiratória, por exemplo associadas a hemiparésias. Tal pode ser um factor que introduz um viés nessas conclusões, uma vez que o ciclo respiratório ao afectar a pressão intratorácica, pode afectar directamente os reflexos cardiovasculares por efeitos mecânicos directos sobre os barorreceptores cardíacos e sobre o nódulo sinusal. Tal efeito pode em casos introduzir alterações nas dinâmicas estudadas independentes das que se pretendem estudar, que são provocadas pela lesão cerebral resultante do AVC. (14; 16)

Ainda assim, parece estar comprovado que a disfunção do barorreflexo após lesões cerebrais isquémicas ou hemorrágicas manifesta-se não só na disfunção do reflexo que modula a FC em função de mudanças da PA (55; 56), mas também pela incapacidade de manter a PA constante batimento a batimento cardíaco por desregulação do controlo central do tónus vascular e do inotropismo cardíaco.

Essa redução da sensibilidade dos barorreceptores pode associar-se a efeitos prognósticos negativos, tendo esses efeitos já sido estudados em casos de enfarte agudo do miocárdio, nos

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

quais se comprovou que era um factor de risco para arritmias ventriculares e morte súbita não só no imediato mas também meses após o evento primário. (55)

Foi também descrito um papel preponderante para o córtex insular em relação as restantes áreas cerebrais na regulação dos barorreceptores, à semelhança do já mencionado no controlo de outros parâmetros cardiovasculares dependentes do SNA. Tanto o córtex insular direito como o esquerdo estão envolvidos nessa regulação. (30; 44)

6.2. Patologia cardiovascular decorrente da disautonomia

Muitas vezes, no seguimento de um enfarte cerebral, surgem muitas outras complicações cardiovasculares, tais como alterações no ECG, arritmias cardíacas, enfarte isquémico do miocárdio e as já descritas alterações na variabilidade da FC e PA. (3)

Segundo a literatura, tais complicações devem-se aos já descritos aumento do tônus simpático reflectido pelo aumento da concentração de catecolaminas e demais desequilíbrios da função nervosa autónoma devido a lesões corticais afectando a ínsula ou circuitos nervosos relacionados. (3)

A função diminuída dos baroreflexos com aumento da variabilidade da PA está associado a mau prognóstico e aumento das taxas de mortalidade. Tal deve-se ao facto de ser excedida a capacidade cerebral de autorregulação da PA com que é irrigado, o que pode estar na origem de lesões vasculares cerebrais secundárias, mas também lesões vasculares em outros órgãos, que seriam evitadas se não existissem flutuações na PA. (16; 55; 57)

Algumas das alterações no ECG descritas como surgindo após um AVC simulam isquémia coronária, sendo o prolongamento dos intervalos QT, depressão dos segmentos ST, aplanamento ou depressão das ondas T e surgimento de ondas U descritas em vários estudos. As alterações descritas, ao contrário dos casos em que se devem a doença arterial coronária nos quais surgem imediatamente, tendem a surgir mais tarde quando se devem a AVC, atingindo o pico em poucos dias e depois revertendo ao final de algumas semanas. (25; 39; 56; 58)

A disautonomia no enfarte cerebral pode manifestar-se também na forma de arritmias cardíacas, mais frequentemente associadas a enfartes hemorrágicos, como FA, taquicardia supraventricular, contracções ventriculares ectópicas, taquicardias ventriculares multifocais, flutter ventricular e fibrilhação ventricular. (25; 34; 58)

Está também descrito que enfartes no hemisfério direito estão mais associados a taquicardias supraventriculares e que no hemisfério esquerdo estão associados a arritmias ventriculares. (25; 34; 58; 59)

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

Foi descrita a relação existente entre a lesão insular, os níveis elevados de catecolaminas e o surgimento dessas arritmias. (60) A maior parte das arritmias são transitórias e desaparecem ao final de uma semana após o AVC, o que reforça a sua relação com o episódio. (25)

Enfartes corticais em áreas envolvendo a ínsula direita estão descritos como estando associados a níveis séricos aumentados de troponina T cardíaca, para valores indicadores de lesão miocárdica, isto na ausência de uma causa cardíaca primária. (35) Segundo o estudo de Barber et al. A elevação da troponina sérica está associada aos níveis aumentados de adrenalina circulante após um episódio de isquémia cerebral, considerando-se assim a acção do sistema simpático um importante contributo para a lesão miocárdica nesses doentes. (61)

Outra manifestação cardíaca que pode surgir após um AVC é o síndrome cardíaco transitório que se caracteriza por acinesia e balonamento do ápice ventricular esquerdo que simula um enfarte agudo do miocárdio: o Takotsubo. (62) Vários estudos suportam a teoria que esta síndrome pode por vezes surgir como uma complicação de hemorragias subaracnoideias e AVCs isquémicos. (62; 63; 64) Está descrita a existência de uma mecanismo de lesão do miocárdio associado à disautonomia, que é causado pelos níveis elevados de estimuladores adrenérgicos séricos, que aliados à maior densidade de receptores adrenérgicos no tecido miocárdico apical, desencadeiam a alteração descrita. (65)

6.3. Impactos prognósticos da disautonomia

O conhecimento de que a lesão de regiões corticais não directamente envolvidas na regulação do sistema cardiovascular está no entanto associada a um pior prognóstico pelo surgimento de complicações nesse sistema deve reforçar a importância da vigilância dos doentes com enfarte cerebral. Foram demonstradas implicações significativas no risco de eventos adversos cardiovasculares com mortalidade associada devido à disautonomia nos sobreviventes de AVCs, ou seja, essa disfunção é um preditor independente do risco de patologia cardiovascular. (54; 66)

Num estudo feito em animais hipertensos, verificou-se que um barorreflexo disfuncional estava associado a maior incidência de AVC. (67)

Verifica-se também uma associação entre a gravidade dos deficits neurológicos (incluindo em estudos em que foi usada a escala NIHSS) e uma perda progressiva da modulação do SNA, aumentando o risco de eventos adversos cardiovasculares. (29; 46) Por outro lado, no estudo de Labuz-Rozak et al. não se verificou a existência de uma correlação entre os deficits avaliados pela escala de Barthel e o resultado dos testes à função autónoma. (37)

Além disso, para além da avaliação dos factores de risco de morbilidade e mortalidade clássicos, a mensuração de possível disfunção do SNA tem implicações numa possível

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

recuperação funcional dos doentes, sendo a análise da variabilidade da FC um indicador importante na decisão de alocar recursos na reabilitação desses indivíduos. (68)

Apesar de não referir a preocupação com os possíveis efeitos negativos da disautonomia, as guidelines para o tratamento precoce de doentes com AVC agudo da American Heart Association aconselham a monitorização atenta do sistema cardiovascular após o enfarte, principalmente naqueles que apresentam grandes déficits e enfartes do hemisfério direito, devido à sua maior propensão para isquemia do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. (69)

6.4. Perspectivas terapêuticas

Face à disautonomia dos barorreflexos após um AVC e ao reconhecimento dos seus impactos prognósticos negativos, é descrito na literatura consultada a importância do desenvolvimento de terapêuticas. Os betabloqueantes tem vindo a ser descritos, através da análise da variabilidade da FC, como potenciadores do barorreflexo em outras patologias (nomeadamente a insuficiência cardíaca). (70)

O beta bloqueante bisoprolol foi descrito como tendo um efeito vagotónico, aumentando a precisão do barorreflexo associado à arritmia respiratória (componente de alta frequência do espectro de variabilidade da FC). (71)

Os beta bloquantes tem sido descritos como potenciadores da acção dos barorreceptores em indivíduos com hipertensão essencial, aumentando a precisão do barorreflexo, efeito visível na análise da FC nos domínios do tempo e da frequência. (72) Tais efeitos também se registaram na insuficiência cardíaca congestiva. (73)

Nos AVCs, também está descrito o efeito protector do uso de beta bloqueantes antes do AVC, mas ligado directamente ao seu efeito simpaticolítico com redução da trombina, inflamação e valores de hemoglobina glicada. (74) Foi também descrito o efeito prognóstico positivo do uso de beta bloqueantes na redução da mortalidade após o AVC. (75) Contudo no estudo de Barer, D.H. et al. descreve-se que apesar de o uso anterior de beta bloqueantes apresentar um efeito benéfico no AVC, quando estes são introduzidos após o episódio patológico parecem ter um impacto negativo na mortalidade. (76)

Está também descrito que após o uso de um beta bloqueante (nomeadamente atenolol no estudo citado), a utilização de um agonista adrenérgico alfa 2 (nomeadamente a clonidina) tem um efeito positivo nas influências vagais sobre o coração, diminuindo a variabilidade da PA e aumentando a variabilidade da FC em animais, ou seja, aumentando a efectividade dos barorreflexos. (77) Para além da clonidina, também a mexonidina demonstrou ter efeitos em estudos em animais hipertensos, aumentando a sensibilidade dos barorreflexos. (78) Os

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

efeitos teóricos benignos dos agonistas adrenérgicos alfa 2 estão relacionados com a inibição da libertação de noradrenalina, sendo no entanto díspares os resultados de estudos em animais sobre os seus efeitos em AVCs isquémicos. (79; 80)

Uma técnica invasiva, a estimulação eléctrica do nervo vago, também constitui uma possibilidade de tratamento destes doentes pelos seus efeitos de aumento da influência parassimpática, tendo sido descrita como tendo sucesso na diminuição da área cerebral de isquemia em animais. (81) As vias através das quais a estimulação do vago tem efeitos sobre o resultado do AVC isquémico são a regulação do fluxo sanguíneo cerebral, acção sobre os neurónios produtores de melanocortinas, reduzindo a inflamação, diminuição da libertação de glutamato, regulação dos níveis de noradrenalina e através de processos neurotróficos. Assim, considera-se que os efeitos se devem principalmente assim a inibição da exotoxicidade e inibição da inflamação numa fase aguda e numa fase crónica a modulação da neuroplasticidade. (82)

Tabela 2 - Efeitos da estimulação do nervo vago sobre o resultado de AVC isquémico

Efeitos da estimulação do nervo vago sobre o resultado do AVC isquémico	
Fase aguda	Regulação do fluxo sanguíneo cerebral
	Aumento dos níveis de NA
	Estimulação de neurónios produtores de melanocortinas
	Diminuição da libertação de glutamato
Fase crónica	Processos neurotróficos e modulação da neuroplasticidade

Outras formas, não invasivas, de aumentar os estímulos vagais também têm sido estudadas como opções terapêuticas para reestabelecer o adequado funcionamento do SNA, nomeadamente a piridostigmina que demonstrou a capacidade de melhorar a sensibilidade dos barorreceptores, a variabilidade da FC, o tónus simpático e parassimpático em animais. (83; 84)

A cetanserina, um anti-hipertensor antagonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT₂ está também descrita como potenciadora do barorreflexo em animais, de forma independente do seu efeito redutor da PA. (67)

A grelina, substância endógena produzida no estômago e as estatinas, fármacos usados no controlo da dislipidemia, também têm vindo a ser estudados em animais pelos seus efeitos benignos de moduladores da função do SNA, principalmente da actividade do sistema simpático, sobretudo na sequência de DCV. (85; 86; 87) Estão também descritos os efeitos da grelina em humanos saudáveis na melhoria da sensibilidade dos barorreflexos. (88)

Conclusões

Apesar de os primeiros estudos sobre as alterações no SNA após um AVC contarem já com alguma décadas, tendo inicialmente abordado os valores aumentados de catecolaminas como indicadores de uma possível hiperactividade simpática (13), actualmente parece ser aceite que a disautonomia envolve não só o sistema simpático, mas também o parassimpático.

Através dos métodos descritos nessa dissertação, foi possível provar em múltiplos estudos a existência de disfunção dos barorreflexos após um AVC, com alterações do controlo da variabilidade da FC e da PA. Face aos conhecimentos actuais, pensa-se que o córtex da ínsula é o principal responsável por esse controlo, sendo que devido às complexas interacções com outras regiões do córtex cerebral, cuja natureza se encontra ainda pouco estudada, não só lesões na ínsula mas também em outros locais cerebrais podem ser responsáveis pela disautonomia descrita.

Foram também demonstradas as consequências patológicas para o sistema cardiovascular da disfunção descrita, que quando surgem implicam agravamento do prognóstico dos AVC.

Face aos conhecimentos existentes, emerge a importância de definir critérios que indiquem a necessidade de uma monitorização da disautonomia após um AVC. Faz sentido que tais critérios estejam relacionados com o tipo de lesão existente que permita prever o surgimento de disfunção do SNA (por exemplo, os enfartes do hemisfério direito estão geralmente mais associados a manifestações dependentes de predomínio simpático e os enfartes afectando a ínsula são mais susceptíveis de gerar disautonomia, podendo ser assim vigiados mais atentamente nesta perspetiva). Por outro lado, face ao surgimento de alterações no ECG e arritmias que foram estudadas como estando associadas a essa disfunção, também é razoável monitorizar a possível disautonomia que está na sua base, com uma perspectiva de aplicar terapêuticas moduladoras do SNA que previnam previsíveis episódios de DCV.

Apesar de tudo isso, são ainda poucos os estudos sobre terapêuticas que permitam melhorar a precisão dos barorreflexos. Não obstante estarem descritos estudos que comprovam os efeitos positivos de alguns fármacos e outras intervenções invasivas sobre a precisão dos barorreflexos, parecem não existir ainda estudos conclusivos que demonstrem esses mesmos efeitos benéficos em seres humanos após uma disautonomia causada por AVC.

Bibliografia

1. Mackay J e Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke. World Health Organization, 2004.
2. Oliveira V. O Acidente Vascular em Portugal - O Caminho para a Mudança. Acta Médica Portuguesa, Setembro-Outubro; 25(5):263-264, 2012.
3. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Autonomic Nervous System Disorders in Stroke. Clinical Autonomical Research, 9:325-333. 1999.
4. Reeves A. e Swenson R. Disorders of the Nervous System, a Primer - Online Version. Dartmouth Medical School.
5. Venes D. Taber's Cyclopedic Medical Dictionary. F.A. Davis, 2009.
6. Natario A, Aleixo A, Silva EE, Barros F, Henriques IL, Ramires I et al. Unidades de AVC: Recomendações para o seu Desenvolvimento. Lisboa : Direcção Geral de Saúde - Direcção de Serviços de Planeamento, 2001.
7. Longo D, Fauci A, Kasper A, Hauser A, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition. McGraw Hill, 2012.
8. Ferro J. e Pimentel J. Neurologia - Princípios, Diagnóstico e Tratamento. Lisboa : LIDEL - Edições Técnicas, 2006.
9. Hall J. Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology, 12th edition. Saunders-Elsevier, 2011.
10. Purves D, Augustine J. Neurociencias. ArtMed Editora, 2005.
11. Zygmunt, A. e Stanczyk, J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. Archives of Medical Science. Mar 1, 2010; 6(1): 11-18.
12. Neurology, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of. Clinical Autonomic Testing. Neurology. 1996;46:873-880.
13. Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Sole MJ. Plasma Norepinephrine in Stroke. Stroke, 12:200-204. 1981.
14. Swenne CA. Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. Neth Heart Journal. Feb 2013; 21(2): 58-60.
15. Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. Muscle & Nerve. 2006; 33:6-20.

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

16. Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, Potter J. Cardiac Baroreceptor Sensitivity Is Impaired After Acute Stroke. *Stroke*. 1997 Sep;28(9):1671-6.
17. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. *Hypertension*. 1995 Jun;25(6):1276-86.
18. Lahrmann H, Rocha I, Struhal W, Thijs RD, Hilz MJ. Diagnosing Autonomic Nervous System Disorders - Existing Guidelines and Future Perspectives. *European Neurological Review*. 2011;6(1):52-56.
19. Xiong L, Leung HH, Chen XY, Han JH, Leung TW, Soo YO et al. Comprehensive assessment for autonomic dysfunction in different phases after ischemic stroke. *International Journal of Stroke*. 2013 Dec;8(8):645-51.
20. Günther A, Witte OW, Hoyer D. Autonomic Dysfunction and Risk Stratification Assessed from Heart Rate Pattern. *The Open Neurology Journal*. 2010; 4: 39-49.
21. Karemaker JM. Heart rate variability: why do spectral analysis? *Heart*. Feb 1997; 77(2): 99-101.
22. Sykora M, Diedler J, Turcani P, Hacke W, Steiner T. Baroreflex: A New Therapeutic Target in Human Stroke? *Stroke*. 2009;40:e678-e682.
23. De Raedt S, De Vos A, De Keyser J. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: an underexplored therapeutic area ? *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 348:24-34.
24. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic Function Tests: Some Clinical Applications. *Journal of Clinical Neurology*. 2013 Jan;9(1):1-8.
25. Orlandi G, Fanucchi S, Strata G, Pataleo L, Landucci Pellegrini L, Prontera C. Transient Autonomic Nervous System Dysfunction during Hyperacute Stroke. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2000 Nov;102(5):317-21.
26. Lakusic N, Mahovic D, Babic T. Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke. *Acta Neurologica Belgica*. 2005 Mar;105(1):39-42.
27. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Suominen K, Tolonen U, Myllylä VV. Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. *Stroke*. 1994;25:787-792.
28. Barron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke*. 1994;25:113-116.

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

29. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllyä VV. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke*. 1996 Nov;27(11):2059-63.
30. Sykora M, Diedler J, Rupp A, Turcani P, Steiner T. Impaired Baroreceptor Reflex Sensitivity in Acute Stroke Is Associated With Insular Involvement, But Not With Carotid Atherosclerosis. *Stroke*. 2009;40:737-742.
31. Oppenheimer SM. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke*. 1993 Dec;24(12 Suppl):I3-5.
32. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992 Sep;42(9):1727-32.
33. Tokgözoğlu SL, Batur MK, Top uoğlu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of Stroke Localization on Cardiac Autonomic Balance and Sudden Death. *Stroke*, 30:1307-1311. 1999.
34. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Prognostic Implications of Right-Sided Insular Damage, Cardiac Autonomic Derangement, and Arrhythmias After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 36:1710-1715. s.l. : American Heart Association, 2005.
35. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Melinosky C, Arsava EM et al. Neuroanatomic Correlates of Stroke-Related Myocardial Injury. *Neurology*. 2006 May 9;66(9):1325-9.
36. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right sided stroke with insular involvement. *Stroke*. 2004;35:2094-8.
37. Labuz-Rasak, B. e Pierzchata, K. Stroke induces disturbances of autonomic system function. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2007;41,6:495-503.
38. Fink JN, Frampton CM, Lyden P, Lees KR. Does Hemispheric Lateralization Influence Functional and Cardiovascular Outcomes After Stroke? An Analysis of Placebo-Treated Patients from Prospective Acute Stroke Trials. *Stroke - Journal of the American Heart Association*, 39:3335-3340. s.l. : American Heart Association, 2008.
39. Sander D, Klingelhöfer J. Changes of circadian blood pressure patterns and cardiovascular parameters indicate lateralization of sympathetic activation following hemispheric brain infarction. *Journal of Neurology*. 1995;242:313-318.
40. Rincon F, Dhamoon M, Moon Y, Paik MC, Boden-Albala B, Homma S et al. Stroke location and association with fatal cardiac outcomes: Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke*. 2008 Sep;39(9):2425-31.
41. Strittmatter M, Meyer S, Fischer C, Georg T, Schmitz B. Location-dependent patterns in cardio-autonomic dysfunction in ischaemic stroke. *European Neurology*. 2003; 50(1):30-8.

Balanço do Sistema Nervoso Autônomo em doentes com AVC

42. Hilz MJ, Devinsky O, Szczepanska H, Borod JC, Marthol H, Tutaj M. Right ventromedial prefrontal lesions result in paradoxical cardiovascular activation with emotional stimuli. *Brain*. 2006 Dec;129(Pt 12):3343-55.
43. Wira CR 3rd, Rivers E, Martinez-Capolino C, Silver B, Iyer G, Sherwin R, Lewandowski C. Cardiac Complications in Acute Ischemic Stroke. *West Journal of Emergency Medicine*. Nov 2011; 12(4): 414-420.
44. Hilz MJ, Dütsch M, Perrine K, Nelson PK, Rauhut U, Devinsky O. Hemispheric influence on autonomic modulation and baroreflex sensitivity. *Annals of Neurology*. 2001 May;49(5):575-84.
45. Meglic B, Kobal J, Osredkar J, Pogacnik T. Autonomic nervous system function in patients with acute brainstem stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2001;11(1):2-8.
46. Hilz MJ, Moeller S, Akhundova A, Marthol H, Pauli E, De Fina P, Schwab S. High NIHSS values predict impairment of cardiovascular autonomic control. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1528-33.
47. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Mäkikallio A, Huikuri HV, Myllylä VV. Dynamic Behavior of Heart Rate in Ischemic Stroke. *Stroke*. 1999; 30: 1008-1013.
48. Naver HK, Blomstrand C, Wallin BG. Reduced heart rate variability after right-sided stroke. *Stroke*. 1996; 27:247-251.
49. Erciyas AH, Topalkara K, Topaktas S, Akyüz A, Dener S. Suppression of cardiac parasympathetic functions in patients with right hemisphere stroke. *European Journal of Neurology*. 1999;6:685-690.
50. Lakusić N, Mahović D, Babić T, Sporis D. Changes in autonomic control of heart rate after ischemic cerebral stroke. *Acta Medica Croatica*. 2003;57(4):269-73.
51. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):878-83.
52. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 1987 Feb 1;59(4):256-62.
53. Robinson T, Ward-Close S, Potter J. A Comparison of Beat-to-Beat Blood Pressure Variability in Acute and Subacute Stroke Patients with Cerebral Infarction. *Cerebrovascular Diseases*. 1997;7:214-219.

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

54. Sykora M, Diedler J, Rupp A, Turcani P, Rocco A, Steiner T. Impaired baroreflex sensitivity predicts outcome of acute intracerebral hemorrhage. *Critical Care Medicine*. 2008 November;36(11):3074-9.
55. Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, Panerai RB, Potter JF. Cardiac Baroreceptor Sensitivity Predicts Long-Term Outcome After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2003;34:705-712.
56. Oppenheimer, S.M. et al. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clinical Autonomic Research*. June 1996, Volume 6, Issue 3, pp 131-140.
57. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Critical Care Medicine*. 2005 Sep;33(9):1994-2002.
58. Li C, Dong W. Abnormal dynamic electrocardiogram in patients with acute cerebral infarction. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1999;8:239-241.
59. Lane RD, Wallace JD, Petrosky PP, Schwartz GE, Gradman AH. Supraventricular Tachycardia in Patients with Right Hemisphere Strokes. *Stroke*. 1992 Mar;23(3):362-6.
60. Sander D, Klingelhöfer J. Changes of circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction. *Stroke*. 1994;25:1730-7.
61. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ. Elevated Troponin Levels Are Associated with Sympathoadrenal Activation in Acute Ischaemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;23:260-266.
62. Kato Y, Takeda H, Furuya D, Deguchi I, Tanahashi N. Takotsubo cardiomyopathy and cerebral infarction. *Rinsho Shinkeigaku*. 2009 Apr;49(4):158-66.
63. Lee W, Profitis K, Barlis P, Van Gaal WJ. Stroke and Takotsubo cardiomyopathy: is there more than just cause and effect? *International Journal of Cardiology*. 2011 Apr 14;148(2):e37-9.
64. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo Cardiomyopathy - A New Form of Acute, Reversible Heart Failure. *Circulation*. 2008; 118: 2754-2762.
65. Akashi YJ, Barbaro G, Sakurai T, Nakazawa K, Miyake F. Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2007 Jun;100(6):335-43.
66. Xiong L, Leung H, Chen XY, Han JH, Leung T, Soo Y et al. Preliminary findings of the effects of autonomic dysfunction on functional outcome after acute ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012 May;114(4):316-20.

Balanço do Sistema Nervoso Autónomo em doentes com AVC

67. Liu AJ, Ma XJ, Shen FM, Liu JG, Chen H, Su DF. Arterial Baroreflex - A Novel Target for Preventing Stroke in Rat Hypertension. *Stroke*. 2007; 38: 1916-1923.
68. Bassi A, Colivicchi F, Santini M, Caltagirone C. Cardiac autonomic dysfunction and functional outcome after ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*. 2007 Aug;14(8):917-22.
69. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM 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*. 2013;44:870-947.
70. Elghozi JL, Julien C. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. August 2007; 21-4:337-347.
71. Wargon M, Laude D, Girard A, Elghozi JL. Acute effects of bisoprolol on respiratory sinus arrhythmia. *Fundamentals of Clinical Pharmacology*. 1998; 12:451-6.
72. Parati G, Mutti E, Frattola A, Castiglioni P, di Rienzo M, Mancia G. Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients. *Hypertension*. 1994 Jun;23(6 Pt 2):992-6.
73. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Cobelli F. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *Journal of American College of Cardiology*. 2000 Nov 1;36(5):1612-8.
74. Laowattana S, Oppenheimer SM. Protective effects of beta-blockers in cerebrovascular disease. *Neurology*. February 13, 2007 vol. 68 no. 7 509-514.
75. Dziedzic T, Slowik A, Pera J, Szczudlik A. Beta-blockers reduce the risk of early death in ischemic stroke. *Journal of Neurological Sciences*. 2007 Jan 15;252(1):53-6.
76. Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, Mitchell JR. Low dose β blockade in acute stroke ("BEST" trial): an evaluation. *British Medical Journal*. Mar 12, 1988; 296(6624): 737-741.
77. Toader E, Cividjian A, Quintin L. Recruitment of cardiac parasympathetic activity: effects of clonidine on cardiac vagal motoneurons, pressure lability, and cardiac baroreflex slope in rats. *British Journal of Anaesthesia*. 2009; 102 (3): 322-330.
78. Ma XJ, Shen FM, Liu AJ, Shi KY, Wu YL, Su DF. Clonidine, moxonidine, folic acid, and mecobalamin improve baroreflex function in stroke-prone, spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2007; 28, 1550-1558.

Balanço do Sistema Nervoso Autônomo em doentes com AVC

79. Zhang, Y e Kimelberg, H. Neuroprotection by Alpha 2-Adrenergic Agonists in Cerebral Ischemia. *Current Neuropharmacology*. 2005;3:317-23.
80. Brede M1, Braeuninger S, Langhauser F, Hein L, Roewer N, Stoll G et al. Alpha(2)-adrenoreceptors do not mediate neuroprotection in acute ischemic stroke in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*. 2011;31:1-7.
81. Ay I, Lu J, Ay H, Gregory Sorensen A. Vagus nerve stimulation reduces infarct size in rat focal cerebral ischemia. *Neuroscience Letters*. 2009;459:147-51.
82. Cai PY, Bodhit A, Derequito R, Ansari S, Abukhalil F, Thenkabail S et al. Vagus Nerve Stimulation in Ischemic Stroke: Old Wine in a New Bottle. *Frontiers in Neurology*. 2014; 5: 107.
83. de La Fuente RN, Rodrigues B, Moraes-Silva IC, Souza LE, Sirvente R, Mostarda C et al. Cholinergic stimulation with pyridostigmine improves autonomic function in infarcted rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2013;40:610-6.
84. Soares PP, da Nóbrega AC, Ushizima MR, Irigoyen MC. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increases heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. *Autonomic Neurosciences*. 2004;113:24-31.
85. Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, Tokudome T, Horio T, Yoshida M et al. Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2008; 294-1:H426-H432.
86. Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K, Abe I, Iida M et al. Central Ghrelin Modulates Sympathetic Activity in Conscious Rabbits. *Hypertension*. 2002; 40: 694-699.
87. Gao L, Wang W, Li YL, Schultz HD, Liu D, Cornish KG et al. Simvastatin Therapy Normalizes Sympathetic Neural Control in Experimental Heart Failure. *Circulation*. Simvastatin Therapy Normalizes Sympathetic Neural Control in Experimental Heart Failure.
88. Krapalis AF, Reiter J, Machleidt F, Iwen KA, Dodt C, Lehnert H et al. Ghrelin modulates baroreflex-regulation of sympathetic vasomotor tone in healthy humans. *American Journal of Physiology*. 2012; 302:R1305-12.