



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CAMPUS REITOR EDGARD SANTOS
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

**PERFIL CIRCADIANO NA OCORRÊNCIA DAS PRINCIPAIS ETIOLOGIAS
DE ACIDENTES VASCULARES ENCEFÁLICOS**

RUAN ELIAS DOURADO MOITINHO

Barreiras-BA
2024

RUAN ELIAS DOURADO MOITINHO

**PERFIL CIRCADIANO NA OCORRÊNCIA DAS PRINCIPAIS ETIOLOGIAS
DE ACIDENTES VASCULARES ENCEFÁLICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso de
Medicina na Universidade Federal do
Oeste da Bahia como requisito para
conclusão do componente TCC II
Orientadora: Prof^a Dr^a Any Kelly de
Lima

Barreiras-BA
2024

FICHA CATALOGRÁFICA

M715 Moitinho, Ruan Elias Dourado.

Perfil circadiano na ocorrência das principais etiologias de acidentes vascularesencefálicos. / Ruan Elias Dourado Moitinho. – 2024.

33f.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Any Kelly de Lima.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal doOeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2024.

1. Acidente vascular encefálico. 2. Ciclo circadiano. 3. Cronobiologia. 4. AVE. 5. Isquêmico. I. Lima, Any Kelly de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia -Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610

Biblioteca Universitária de Barreiras

Dedico este trabalho aos meus pais e ao meu irmão, por serem a inspiração que me faz seguir em frente. Dedico também ao meu avô, o ser humano de maior nobreza que pude conhecer e a grande referência em minha vida.

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar”.
- Josué 1:9

RESUMO

Introdução: Os acidentes vasculares encefálicos (AVE) são definidos como episódios agudos e súbitos de alterações da função neurológica originados pelo comprometimento vascular. Podem ocorrer a partir da obstrução do fluxo sanguíneo que irriga determinada porção do encéfalo, ou pelo extravasamento de sangue, sendo denominados isquêmicos ou hemorrágicos, respectivamente. O diagnóstico dos AVE é realizado a partir da análise de exames de imagem, mas deve ser suscitado desde o exame clínico sugestivo. Tendo em vista o perfil circadiano apresentado pelos sistemas fisiológicos humanos, o presente estudo objetivou mapear a literatura acerca do perfil circadiano das diferentes etiologias de acidentes vasculares encefálicos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de escopo da literatura, seguindo as indicações do “Manual for Evidence Synthesis” do *Joanna Briggs Institute* (JBI), nas bases de dados *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e o portal de periódicos da CAPES. Além disso foram utilizados os descritores em inglês, e seus correspondentes em língua portuguesa stroke; circadian rhythm; chronobiology; temporal distribution; acidente vascular cerebral; AVC; ritmo circadiano; cronobiologia; distribuição temporal, extraídos do *Medical Subject Headings* (MeSH) e do Descritor em Ciências da Saúde (DeCS). **Resultados:** Foram identificados 1231 artigos e, após o processo de seleção dos estudos, 13 artigos publicados entre 1990 e 2024, com uma maior concentração nos anos de 2019 e 2021, foram incluídos. Além disso, os artigos se dispõem da seguinte maneira: 3 revisões e 10 pesquisas quantitativas. Nesse sentido, 6 (46%) dos artigos incluídos apresentaram o perfil circadiano das principais etiologias de acidentes vasculares cerebrais. **Discussão:** O estudo analisou 13 artigos sobre a incidência temporal de acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Quatro focaram em uma única etiologia, três abordaram todas as etiologias juntas, e seis compararam AVCs isquêmicos e hemorrágicos. A maioria dos artigos indicou maior incidência de AVCs entre 6 e 12 horas da manhã, atribuída a fatores circadianos como pressão arterial e agregação plaquetária. A inclusão de “wake-up strokes” pode superestimar essa incidência matutina. AVCs isquêmicos são mais comuns pela manhã e têm pior prognóstico quando ocorrem à noite, enquanto poucos estudos abordaram especificamente AVCs hemorrágicos. Houve divergências nos padrões de incidência entre os estudos, com alguns identificando picos específicos para diferentes tipos de AVC. **Conclusão:** É fundamental entender como as flutuações das variáveis fisiológicas num período de 24 horas podem interagir com os processos de saúde e doença que permeiam a existência humana. Haja vista o importante impacto provocado anualmente pelos acidentes vasculares encefálicos, torna-se essencial o entendimento do perfil circadiano que apresentam. Enquanto AVEs isquêmicos costumam ocorrer majoritariamente ao longo das primeiras horas do dia, os AVEs hemorrágicos exibem uma distribuição temporal mais complexa, com os picos de incidência variando em cada uma das pesquisas analisadas neste estudo.

Palavras-chave: Acidente vascular encefálico; Ciclo circadiano; Cronobiologia; AVE; Isquêmico; Hemorrágico;

ABSTRACT

Introduction: Cerebrovascular accidents (CVA) are defined as acute and sudden episodes of changes in neurological function caused by vascular impairment. They can occur from obstruction of the blood flow that irrigates a certain portion of the brain, or from blood leakage, being called ischemic or hemorrhagic, respectively. The diagnosis of stroke is made based on the analysis of image exams, but it must be suspected from the suggestive clinical examination. Considering the circadian profile presented by human physiological systems, the present study aimed to map the literature on the circadian profile of the different etiologies of stroke. **Methodology:** A scoping review of the literature was carried out, following the indications of the "Manual for Evidence Synthesis" of the Joanna Briggs Institute (JBI), in the databases US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Virtual Health Library (VHL) and the CAPES journal portal. In addition, the descriptors in English and their corresponding ones in Portuguese were used stroke; circadian rhythm; chronobiology; temporal distribution; stroke; stroke; circadian rhythm; chronobiology; temporal distribution, extracted from the Medical Subject Headings (MeSH) and the Health Sciences Descriptor (DeCS). **Results:** 1231 articles were identified and, after the study selection process, 13 articles published between 1990 and 2024, with a greater concentration in the years 2019 and 2021, were included. In addition, the articles are arranged as follows: 3 reviews and 10 quantitative research. In this sense, 6 (46%) of the included articles presented the circadian profile of the main etiologies of strokes. **Discussion:** The study analyzed 13 articles on the temporal incidence of strokes. Four focused on a single etiology, three addressed all etiologies together, and six compared ischemic and hemorrhagic strokes. Most articles indicated a higher incidence of strokes between 6 and 12 a.m., attributed to circadian factors such as blood pressure and platelet aggregation. The inclusion of "wake-up strokes" may overestimate this morning incidence. Ischemic strokes are more common in the morning and have worse prognosis when occurring at night, while few studies specifically addressed hemorrhagic strokes. There were divergences in incidence patterns among the studies, with some identifying specific peaks for different types of stroke. **Conclusion:** It is essential to understand how fluctuations in physiological variables over a 24-hour period can interact with the health and disease processes that permeate human existence. Given the important impact caused annually by strokes, it is essential to understand the circadian profile they present. While ischemic strokes tend to occur mostly during the first hours of the day, hemorrhagic strokes exhibit a more complex temporal distribution, with incidence peaks varying in each of the studies analyzed in this study.

Keywords: Stroke; Circadian cycle; Chronobiology; Ischemic; Hemorrhagic;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de estudos	21
---	-----------

QUADROS

Quadro 1: Descrição da aplicação da estratégia PCC (problema, conceito e contexto) para formulação da pergunta norteadora	16
Quadro 2: Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados	18
Quadro 3: Sumarização dos artigos selecionados	22

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
2.1 Acidentes vasculares encefálicos	10
2.1.1 Etiologias.....	11
2.1.2 Quadro clínico	11

2.2 Ritmos biológicos	13
2.2.1 Ritmos no sistema cardiovascular	13
3 OBJETIVOS.....	15
3.1 Objetivo geral	15
3.2 Objetivos específicos	15
4 METODOLOGIA	16
4.1 Tipo de estudo.....	16
4.2 Problema	16
4.3 Local de pesquisa	17
4.4 Critérios para inclusão e exclusão.....	17
4.5 Instrumento de coleta de dados	17
4.6 Descrição da coleta de dados	17
4.7 Descrição da análise dos dados.....	19
5 RESULTADOS.....	20
6 DISCUSSÃO	24
6.1 Perfil circadiano isquêmico e hemorrágico	25
6.2 Limitações	27
7 CONCLUSÃO	28
8 COMENTÁRIOS FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
APÊNDICE.....	33

1 INTRODUÇÃO

Os acidentes vasculares encefálicos (AVEs) são um dos maiores desafios de saúde pública global, sendo a segunda principal causa de morte no mundo e a primeira dentre as causas de incapacidade. A cada ano, milhões de pessoas são afetadas por AVCs, resultando em um enorme impacto socioeconômico e na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias (Campbell et al., 2019). Os AVEs ocorrem quando o fluxo sanguíneo para uma parte do cérebro é interrompido, privando as células cerebrais de oxigênio e nutrientes essenciais, o que pode levar à morte celular e danos cerebrais permanentes. Existem dois tipos principais de AVC: isquêmico, que é causado pela obstrução de uma artéria, e hemorrágico, que resulta do rompimento de um vaso sanguíneo (Tadi; Lui, 2023).

Diversos fatores de risco aumentam a probabilidade de um AVC, e podem ser classificados em modificáveis, não-modificáveis e potenciais. Dentre aqueles considerados modificáveis, destacam-se a hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, fibrilação atrial e tabagismo. Além desses fatores, existem ainda aqueles que não podem ser modificados, nos quais enquadra-se a idade, o sexo, a etnia e algumas outras patologias prévias que podem ser apresentadas pelo indivíduo. Por outro lado, são considerados fatores de risco potenciais o sedentarismo, a obesidade, o uso de anticoncepcional oral, o alcoolismo e outras características que estão atreladas ao comportamento (Brasil, 2013).

O diagnóstico do acidente vascular encefálico é restrito à interpretação dos exames de imagem, todavia o exame clínico é crucial para assegurar a celeridade na tomada de decisões (Greenberg, 2022). Nesse sentido, o estudo do perfil circadiano do início dos acidentes vasculares cerebrais pode produzir informações valiosas desde a prevenção, até o entendimento de como as terapias podem ser influenciadas pelo padrão cronológico de desenvolvimento da doença. Este conhecimento pode influenciar significativamente a abordagem clínica, desde a monitorização dos pacientes de alto risco até a otimização dos horários de administração de medicamentos. Assim, explorar e compreender o perfil circadiano dos AVCs é fundamental para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a mortalidade associada a essas condições (Margenthaler et al., 2024).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ACIDENTES VASCULARES ENCEFÁLICOS

Os acidentes vasculares encefálicos (AVE) são definidos como episódios agudos e súbitos, caracterizados pela presença de alterações focais ou globais da função neurológica, originadas pelo comprometimento vascular. Este comprometimento pode ocorrer por obstrução do fluxo sanguíneo nos casos de isquemia, ou por extravasamento de sangue nos casos de hemorragia, apresentando quadro clínico com duração superior a 24 horas, ou de qualquer duração quando evidenciado por autópsia ou exame de imagem. Os ataques isquêmicos transitórios (AIT) diferenciam-se dos AVEs por apresentarem duração inferior a 24 horas e ausência de lesão evidente (Hankey, 2017; Portegies, 2016).

O termo "acidente vascular cerebral" é universalmente empregado para nomear os eventos cerebrovasculares agudos. Todavia, apresenta algumas lacunas em sua interpretação, ao denominar "acidente" algo que pode ser prevenido, e "cerebral", quando a afecção pode acometer outras estruturas encefálicas. Consequentemente, o termo "acidente vascular encefálico" foi introduzido nas conceituações em língua portuguesa, apesar de não acompanhar a literatura universal (Gagliardi, 2010).

De acordo com o estudo Global Burden of Disease 2016 (GBD 2016), publicado na revista The Lancet, anualmente cerca de 15 milhões de pessoas ao redor do mundo sofrem um AVC. Destes, aproximadamente 5,5 milhões morrem e outros 5 milhões ficam permanentemente incapacitados. Esses dados refletem o importante impacto socioeconômico gerado pelas consequências dos acidentes vasculares cerebrais, tanto no contexto familiar do paciente quanto para os sistemas de saúde (Naghavi, 2017).

No Brasil, mesmo com o declínio das taxas de mortalidade decorrentes de AVC nos últimos anos, esta condição ainda representa a principal causa de morte e incapacidade no país. Além disso, dados de um estudo prospectivo nacional evidenciaram uma incidência anual de 108 casos para cada 100.000 habitantes, com uma taxa de letalidade em 30 dias de 18,5% e de 30,9% em um

ano, além de uma taxa de recorrência de 15,9% após o primeiro evento (Brasil, 2013).

2.1.1 ETIOLOGIAS

A classificação dos acidentes vasculares cerebrais fundamenta-se no tipo de disfunção vascular que origina o quadro clínico neurológico apresentado pelo paciente, sendo dito isquêmico quando ocorre restrição do suprimento sanguíneo para o cérebro, ou hemorrágico, quando este é acometido por sangramento não-traumático (Tadi; Lui, 2023). Nesse contexto, a etiologia isquêmica destaca-se como a mais prevalente, representando de 75 a 85% de todos os casos (Martinov; Gusev, 2015).

Os AVC de natureza isquêmica apresentam uma enorme variedade de possíveis causas, que por sua vez podem ser organizadas em diferentes sistemas de classificação (Radu, 2017). Conforme exposto pelo Trial of Org 10172 in Acute Stroke (TOAST), as causas dos eventos isquêmicos agrupam-se em 3 principais categorias, o das doenças dos grandes vasos, o das doenças dos pequenos vasos - também denominados infartos lacunares - e o das origens cardioembólicas, que apresentam, respectivamente, dissecação arterial, aterosclerose e fibrilação atrial, como exemplos (Adams, 1993).

Já os AVCs hemorrágicos, ou hemorragias intracerebrais, são majoritariamente causados pela ruptura de pequenas artérias penetrantes do encéfalo que já apresentam-se degeneradas por hipertensão arterial sistêmica de longo prazo. Além disso, outra causa importante é a angiopatia amilóide cerebral, a qual se caracteriza pela deposição de peptídeos beta-amilóide nos capilares do córtex, das leptomeninges e do cerebelo (An; Kim; Yoon, 2017).

2.1.2 QUADRO CLÍNICO

O paciente que apresenta quadro de déficit neurológico agudo deve ser avaliado com celeridade, sendo de suma importância para o direcionamento da conduta o conhecimento do último momento visto sem o déficit, os detalhes do início do quadro, fatores de risco e medicações em uso pelo paciente. Quanto ao exame físico, é fundamental que seja realizado rapidamente, com ênfase na

investigação dos sinais vitais, para que o paciente possa ser urgentemente encaminhado para o exame de neuroimagem - *sine qua non* para o diagnóstico da etiologia do acidente vascular cerebral, bem como para a condução terapêutica (Feske, 2021).

A localização do AVC, e o território vascular acometido, são fatores cruciais na determinação do quadro clínico apresentado pelo paciente (Handelsmann, 2021). A irrigação do encéfalo pode ser dividida em dois sistemas, o carotídeo e o vertebrobasilar, que se fundem numa rede anastomótica denominada polígono de Willis (Machado, 2014). Acidentes vasculares cerebrais que acometem o sistema carotídeo podem cursar com déficit sensitivo, motor, visual, de linguagem ou alterações do comportamento, enquanto os que acometem o sistema vertebrobasilar apresentam sintomas de tronco encefálico (mesencéfalo, ponte e bulbo) e, sobretudo, sintomas cerebelares - como vertigem e perda do equilíbrio (Alves, 2022; Leite Filho, 2020). Todavia, sem o exame de imagem, não é possível diferenciar com sensibilidade ou especificidade suficientes um quadro isquêmico de acidente vascular cerebral, de um quadro hemorrágico (Greenberg, 2022).

A tomografia computadorizada de crânio é o exame de imagem mais comumente utilizado para investigação da causa do quadro neurológico sugestivo de AVC. Por meio da TC de crânio pode-se constatar a presença de hemorragia, sinais de infarto e de oclusão arterial. As hemorragias apresentam-se à imagem como áreas de hiperdensidade, e diante delas a terapia trombolítica é contraindicação absoluta. Os sinais agudos de infarto cerebral podem ser identificados à TC pela diminuição da densidade da substância cinzenta e consequente perda da diferenciação com a substância branca. Com o passar do tempo, e sob efeito do progressivo inchaço do cérebro, pode-se identificar o apagamento dos sulcos, a formação de uma área hipodensa na região nutrida pela artéria ocluída, dentre outros sinais do efeito de massa provocado (Feske, 2021).

Quando realizada muito próxima ao início do quadro neurológico, a TC de crânio pode apresentar-se sem alteração evidente, sugerindo que o AVC em questão é de natureza isquêmica e não se desenvolveu suficientemente para produzir efeito no exame de imagem (Feske, 2021).

2.2 RITMOS BIOLÓGICOS

Ao longo do processo evolutivo, seres vivos foram submetidos a pressões adaptativas provocadas por alterações geofísicas recorrentes e periódicas, como a alternância entre o dia e a noite, e os fenômenos físico químicos a elas associados (luminosidade, temperatura, tensão de oxigênio). Como forma de se adaptarem a essas pressões, supõe-se que os seres vivos tenham desenvolvido uma distribuição temporal de suas funções ao longo do dia e da noite. Os eventos biológicos que apresentam uma repetição periódica recebem o nome de ritmos biológicos, e esses podem ser classificados em 3: ritmos circadianos, quando as flutuações se completam a cada 24h, ritmos ultradianos, quando ocorrem em menos de 20h e infradianos, quando o período de repetição é superior a 28h (Aires, 2018).

Existem no organismo estruturas biológicas capazes de gerar os períodos dos ritmos biológicos observados, são elas os osciladores endógenos, marcapassos ou relógios-biológicos. Essas estruturas podem ser sincronizadas por fatores cíclicos ambientais, os agentes arrastadores, sincronizadores ou zeitgebers (do alemão, doador de tempo), sendo o principal exemplo de agente sincronizador a alternância entre o dia e a noite. É válido destacar que, mesmo em condições em que não estejam submetidos aos efeitos dos agentes sincronizadores, os osciladores endógenos são capazes de manter a sua ritmicidade por um fenômeno denominado livre-curso (Aires, 2018).

Apesar de todas as células apresentarem ritmos biológicos de aproximadamente 24h, os núcleos supraquiasmáticos, dois aglomerados de neurônios no hipotálamo, próximos ao quiasma óptico, constituem os marcapassos geradores da ritmicidade circadiana em mamíferos, os relógios biológicos circadianos. Sendo a base de seu funcionamento a interação entre alças de retroalimentação positivas e negativas, que fazem com que determinadas proteínas sejam expressas com diferença de 12h (Markus, 2003; Reppert; Weaver, 2002).

2.2.1 RITMOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

A manutenção da homeostase corporal está ligada aos ciclos biológicos, já que quase todas as variáveis fisiológicas apresentam flutuações periódicas e regulares em sua intensidade ao longo das 24 horas do dia. Além disso, vários sistemas fisiológicos reagem de maneira diferente ao mesmo estímulo, dependendo da hora do dia. Essa capacidade de regulação, cujas qualidades e intensidades são moduladas ritmicamente, é conhecida como homeostase preditiva. Por outro lado, o fenômeno homeostático que envolve o ajuste de uma determinada variável em torno de um valor médio específico, é chamado de homeostase reativa. (Aires, 2018).

Praticamente todos os parâmetros cardiovasculares humanos apresentam uma flutuação circadiana regular e, dentre eles, cabe destacar o importante papel das variações circadianas da pressão arterial para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Durante o período de sono é comum que a pressão arterial apresente uma diminuição que é seguida de um abrupto aumento em seus valores ao acordar. Alterações na redução da PA ao dormir e elevações muito acentuadas ao acordar contribuem para a ruptura de trombos, levando ao aumento dos casos de AVC no período da manhã (Hastings, 2003; Mergenthaler, 2024).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Mapear os conhecimentos expostos na literatura científica acerca do perfil circadiano na ocorrência das principais etiologias de acidentes vasculares encefálicos

3.2 Objetivos específicos

- Explorar a literatura científica referente aos efeitos do ritmo circadiano sobre as etiologias de acidentes vasculares encefálicos;
- Descrever os conceitos-chave acerca das possíveis alterações corporais provocadas pelo ritmo circadiano sobre as principais etiologias de acidentes vasculares encefálicos;
- Identificar lacunas no conhecimento dos efeitos do ciclo circadiano sobre a etiologia de acidentes vasculares encefálicos, que estimulem a subsequente realização de pesquisas;

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Optou-se pela realização de uma revisão de escopo, que define-se como uma revisão da literatura na qual objetiva-se o mapeamento dos principais conceitos de um tema, a identificação da dimensão, alcance e natureza do estudo, a fim de resumir os conhecimentos científicos que permeiam a temática e identificar, portanto, as lacunas para que novas pesquisas possam ser desenvolvidas (Arksey; O'Malley, 2005).

4.2 Problema

Para a condução do presente estudo foi seguido o “*Manual for Evidence Synthesis*” do JBI (*Joanna Briggs Institute*), atualizado em 2020 (Peters et al., 2024).

Com base na referência supracitada, foi formulada a pergunta norteadora para o desenvolvimento do presente estudo a partir da estratégia PCC, que consiste em um mnemônico para “Problema”, “Conceito” e “Contexto”. A partir dos elementos apresentados no quadro 1 foi definida a pergunta norteadora da seguinte forma: “Quais são os conhecimentos científicos referentes ao perfil circadiano das principais etiologias de acidentes vasculares encefálicos?”.

Quadro 1: Descrição da aplicação da estratégia PCC para formulação da pergunta norteadora.

Quadro 1: Descrição da aplicação da estratégia PCC para formulação da pergunta norteadora.

MNEMÔNICO	DEFINIÇÃO	DESCRIÇÃO
P	Problema ou população	Principais etiologias de acidentes vasculares encefálicos
C	Conceito	Ritmo circadiano
C	Contexto	Literatura científica

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

4.3 Local de pesquisa

O presente estudo foi desenvolvido a partir dos conhecimentos científicos referentes à temática analisada, divulgados nas seguintes bases de dados: US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e o portal de periódicos da CAPES. A seleção das bases de dados supracitadas foi feita a partir de critérios como a confiabilidade dos periódicos, a constante atualização da literatura científica da área da saúde, a disponibilidade de artigos nacionais e internacionais e a experiência pessoal do autor com essas plataformas.

4.4 Critérios para inclusão e exclusão

Constituem os critérios de inclusão estabelecidos: artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa, disponibilizados integralmente e de forma gratuita, em intervalo temporal aberto e que abordassem a temática referente à relação do ciclo circadiano com as etiologias de acidentes vasculares cerebrais.

Os critérios adotados para exclusão foram a duplicidade e a fuga da temática proposta.

4.5 Instrumentos da coleta de dados

Para a coleta dos dados do presente estudo foi utilizado um instrumento elaborado pelo próprio autor (Apêndice A), baseado no modelo sugerido pelo JBI (Pollock et al). O instrumento foi confeccionado a partir dos seguintes parâmetros: Autor, ano, local, título, objetivos e tipo de estudo.

4.6 Descrição da coleta de dados

A coleta de dados ocorreu entre os dias 15 de março de 2024 e 24 de maio de 2024 nas bases de dados PubMed, BVS e o portal de periódicos da CAPES. As buscas foram conduzidas por meio dos descritores presentes no *Medical Subject Headings* (MeSH) e no Descritor em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês, e seus correspondentes na língua portuguesa: stroke; acidente

vascular cerebral; AVC; circadian rhythm; ritmo circadiano; chronobiology; cronobiologia; temporal distribution; distribuição temporal. Além disso, foram utilizados operadores booleanos para refinamento da busca, sendo “AND”, com o intuito de conectar eixos temáticos selecionados, e “OR”, a fim de associar expressões de sentido equivalente dentro de um mesmo eixo temático (Quadro 2).

Quadro 2: Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
BVS	(“circadian rhythm” OR “ritmo circadiano”) AND (stroke OR “acidente vascular cerebral” OR AVC);
Periódicos CAPES	(chronobiology OR cronobiologia) AND (stroke OR “acidente vascular cerebral” OR AVC); (“temporal distribution” OR distribuição temporal) AND (stroke OR “acidente vascular cerebral” OR AVC);
PubMed	(“circadian rhythm” OR “chronobiology” OR “temporal distribution”) AND stroke;

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Foram incluídos os artigos publicados em língua portuguesa, ou inglesa, disponibilizados integralmente, e de forma gratuita, em intervalo temporal aberto que abordassem a temática referente às consequências do ciclo circadiano sobre a etiologia de acidentes vasculares cerebrais. Dentre os trabalhos selecionados foram excluídos aqueles que se apresentaram duplicados, bem como os que fugiam da temática proposta.

Os artigos foram exportados para a plataforma Rayyan, na qual foi realizada a seleção dos estudos em dois níveis. A primeira etapa se deu pela identificação e exclusão dos artigos duplicados. Em seguida foi realizada a leitura de títulos e resumos, na qual foram excluídos os estudos com foco completamente alheio ao do presente estudo, além daqueles que tangenciam a

temática, abordando somente fatores relacionados ao ciclo circadiano, aos acidentes vasculares encefálicos, bem como os que apresentavam uma relação cronológica oposta ao foco do presente estudo - com as alterações circadianas como consequência de acidentes vasculares encefálicos, por exemplo. Os artigos que restaram foram lidos integralmente e as informações consideradas pertinentes ao estudo foram incluídas na tabela de extração de dados.

4.7 Descrição da análise dos dados

A análise dos resultados foi realizada entre os dias 1 e 10 de Junho, com base nas indicações do “Manual for Evidence Synthesis” do JBI (Joanna Briggs Institute), que destacam como modalidade prioritária, a análise descritiva, para a construção de revisões de escopo (MICAHA DJ PETERS et al., 2024).

Em seguida foi realizada uma síntese narrativa, com descrição das principais características dos estudos incluídos. Destacando, assim, as semelhanças e diferenças notáveis entre esses estudos, e evidenciando nos principais resultados, informações que confirmem ou refutem o perfil circadiano das principais etiologias de acidentes vasculares cerebrais. Posteriormente, foram identificadas as lacunas que representam as áreas onde mais pesquisas são necessárias e, por fim, foram discutidas as implicações dos achados para a prática clínica.

5 RESULTADOS

Com base nos critérios de busca, foram identificados 1231 artigos, os quais foram inicialmente exportados para identificação de duplicatas na plataforma Rayyan. Nesse sentido, foram excluídos 116 artigos que se apresentavam em duplicidade, restando 1115 trabalhos, que foram selecionados para leitura e análise de títulos e resumos. Destes, apenas 19 atendiam aos critérios para a realização da leitura completa sendo, portanto, excluídos 1096 estudos que divergiam da proposta desta revisão. Por fim, após leitura completa, 13 artigos foram incluídos por apresentarem características suficientes acerca do perfil circadiano dos acidentes vasculares cerebrais.

Seguindo as orientações da diretriz PRISMA, foi confeccionado o fluxograma exposto na figura 1, referente à sistematização do processo de seleção das publicações.

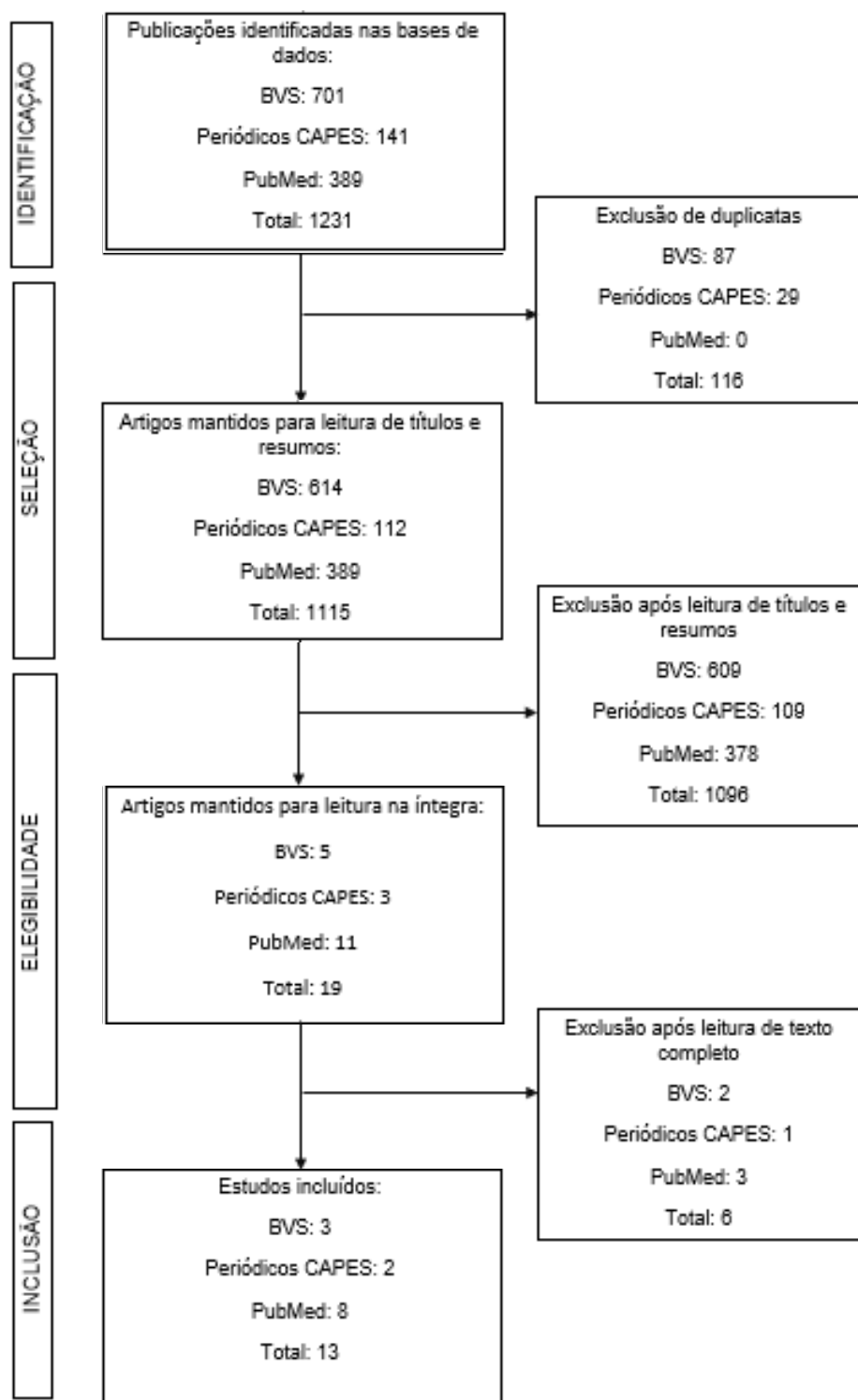
Os artigos incluídos nesta revisão caracterizam-se, quanto ao ano de publicação, por abrangerem o período entre 1990 a 2024, com maior concentração de artigos nos anos de 2019 e 2021 - ambos com um $n=2$. Apesar de não ter sido aplicado filtro de data de publicação como critério de busca inicial, foi possível evidenciar um maior número de publicações nos últimos 10 anos ($n=9$). Quanto ao tipo de pesquisa, e com exceção das revisões ($n=3$), os trabalhos incluídos caracterizam-se por serem pesquisas quantitativas ($n=10$).

Dentre as pesquisas quantitativas abordadas previamente e apresentadas nesta revisão, foi identificado um maior número de publicações realizadas no Brasil ($n=2$), na Coreia do Sul ($n=2$) e na Espanha ($n=2$). Apesar do maior número de publicações nestes países, cada uma das seguintes regiões geográficas foi citada em 1 estudo: China, Inglaterra e Romênia. Quanto aos idiomas dos estudos incluídos, 11 foram publicados em língua inglesa e 2 em português.

Os estudos avaliados nesta revisão apresentaram uma associação entre o início dos eventos vasculares encefálicos e o período do dia no qual ocorreram. Dos 13 artigos incluídos, 3 (23%) apresentaram o perfil circadiano de ocorrência dos acidentes vasculares cerebrais, sem classificar a etiologia destes eventos. Quatro outros artigos (31%) apresentaram o perfil de apenas uma das principais etiologias dos AVEs, sendo 3 (23%) restritos aos eventos de natureza isquêmica

e 1 (8%) à origem hemorrágica. Assim sendo, 6 (46%) dos artigos incluídos apresentaram o perfil circadiano das principais etiologias de acidentes vasculares cerebrais.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de estudos



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Quadro 3: Sumarização dos artigos selecionados

Nº	Autor, ano e local	Título	Objetivo	Tipo
1	Ryu, W. S. et al., 2022, Coreia do Sul	Association of ischemic stroke onset time with presenting severity, acute progression, and long term outcome: A cohort study	Investigar se o tempo de início do AVC relaciona-se com a deterioração neurológica precoce, bem como com a gravidade inicial na admissão e funcional de 3 meses. Além disso, explorar se essas associações potenciais variavam de acordo com diferentes subtipos de AVC	Estudo observacional prospectivo - Pesquisa quantitativa
2	Lo, et al., 2021	Circadian biology and stroke	Pesquisar na literatura existente sobre os efeitos circadiano nas pesquisas clínicas e experimentais de acidentes vasculares cerebrais, destacando as lacunas no conhecimento e discutindo as implicações e oportunidades para avanços translacionais.	Revisão
3	Omama, et al., 2006, Japão	Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset.	Investigar as variações circadianas nas situações de início dos acidentes vasculares cerebrais, e suas diferenças entre os principais subtipos.	Estudo transversal - Pesquisa quantitativa
4	Wroe, et al., 1990, Inglaterra	Influence of Temperature Chronobiology on Stroke Outcome.	Determinar se as alterações diurnas ocorrem no início do AVC	Estudo transversal - Pesquisa quantitativa
5	Fodor, et al., 2021	Influência das variações circadianas e de temperatura no AVEi	Resumir o que há na literatura científica acerca das variações circadianas dos eventos cerebrovasculares.	Revisão
6	Alonso-Alonso, et al., 2023, Espanha	Ritmo circadiano e doença vascular encefálica	Analisar a possível associação entre temperatura corporal e início do acidente vascular cerebral, e seu impacto funcional após 3 meses.	Estudo observacional - Pesquisa quantitativa
7	Rufca, et al., 2009, Brasil	Same Pattern of Circadian Variation According to the Season in the Timing of Ischemic Stroke Onset: Preliminary Report	identificar os fatores de risco dos pacientes com diagnóstico de AVEi, avaliar a influência das variações circadianas e de temperatura na prevalência do AVEi	Estudo transversal - Pesquisa quantitativa

8	Oliveira, et al., 2004, Brasil	The influence of circadian variation in ischemic stroke onset on the evolution of the severity of the clinical picture and disability	Relacionar o ritmo circadiano e o momento do aparecimento do quadro clínico neurológico decorrente da lesão vascular do encéfalo com os fatores de risco modificáveis identificados no momento da internação	Estudo observacional - Pesquisa quantitativa
9	Choi, et al., Coreia do Sul	The relationship between nocturnal blood pressure and hemorrhagic stroke in Chinese hypertensive patients.	Investigar as diferenças sazonais das variações circadianas do tempo de início do acidente vascular cerebral isquêmico.	Estudo observacional - Pesquisa quantitativa
10	Fodor, et al., 2019, Romênia	Time of the day and season distribution among stroke code subtypes: differences between ischemic stroke, intracranial hemorrhage, and stroke mimic.	Analisar as influências da cronobiologia do AVC isquêmico sobre a severidade da evolução do quadro neurológico	Estudo de coorte - Pesquisa quantitativa
11	Sun et al., 2014, China	Time to Target Stroke: Examining the Circadian System in Stroke.	Investigar a relação entre as variações circadianas da pressão arterial e a incidência de acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos espontâneos.	Estudo de caso-controle - Pesquisa quantitativa
12	Albarracín, et al., 2024, Espanha	Influence of Temperature Chronobiology on Stroke Outcome.	Comparar os ritmos sazonais e circadianos dos sintomas no início do acidente vascular cerebral isquêmico, hemorrágico e nos pacientes que mimetizam o acidente vascular cerebral.	Estudo de coorte - Pesquisa quantitativa
13	Strubblefield, J. J; Lechleiter, J. D., 2019	Influência das variações circadianas e de temperatura no AVEi	Apresentar a associação entre o relógio circadiano dos astrócitos, a resposta molecular ao acidente vascular cerebral e o dano causado pela isquemia.	Revisão

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

6. DISCUSSÃO

Todos os 13 artigos incluídos no presente estudo apresentaram o perfil temporal de incidência dos acidentes vasculares cerebrais. Dentre estes, quatro pautaram-se no estudo da distribuição circadiana de somente uma das principais etiologias de AVC, três trouxeram a perspectiva de todas elas de forma reunida, e seis apresentaram, o comparativo cronológico entre a etiologia isquêmica e hemorrágica. Além disso, alguns estudos ainda destacaram a associação entre a temporalidade na incidência dos AVC, com fatores associados, como exposto por Omama et al. (2006) e Wroe et al. (1990) com o ciclo sono-vigília, e por Sun et al. (2014) com a alteração da pressão arterial. Contribuindo, dessa forma, para um entendimento mais abrangente da temática.

Os artigos, em sua totalidade, apontaram para uma maior incidência nos casos de AVC durante as primeiras horas do dia, especificamente entre 6 e 12 horas da manhã. Esse período matutino revelou-se crítico, ressaltando o padrão circadiano na ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (Oliveira et al., 2006, Wroe et al., 1990, Stubblefield et al., 2019). A preponderância desses eventos nas horas iniciais do dia foi atribuída por Oliveira et al. às alterações circadianas da pressão arterial, com seu aumento ocorrendo nas primeiras horas da manhã, e aos níveis de agregação plaquetária e viscosidade sanguínea, que tendem a estar elevados nesse período.

É importante ressaltar, ademais, que a unanimidade da incidência matutina do início do quadro de AVC pode resultar da superestimação dos casos pela inclusão de “wake-up strokes” em alguns dos estudos selecionados. Esses casos são caracterizados pela identificação do quadro clínico de AVC ao acordar, num paciente que antes de dormir apresentava-se assintomático (Rubin; Barrett, 2015). Nesse sentido, um paciente que acorda às 6:00 com sintomatologia típica, mas que foi inicialmente acometido às 22:00 da noite anterior, durante o sono, não deveria ser incluído nos demais casos onde o início do quadro ocorre entre 6 e 12 horas.

Os acidentes vasculares encefálicos de natureza isquêmica representam a principal causa de AVE e apresentam um único pico, sendo o período com maior incidência entre 6:00 e 12:00 horas da manhã (Ryu et al., 2022, Rufca et al., 2009, Fodor et al., 2019). Além disso, Ryu et al. (2022) comparou os

prognósticos dos pacientes que tiveram início do AVC isquêmico pela manhã com os que o tiveram à noite (18:00-06:00), e concluiu que estes últimos apresentaram um resultado funcional inferior. Rufca et al (2009) descreveu, ainda, uma forte relação entre a prevalência de eventos encefálicos isquêmicos e a variação negativa da temperatura, sendo este mais um fator circadiano associado aos AVEs. Por fim, Fodor et al (2019), constatou a predominância de pacientes com idade inferior a 65 anos entre o grupo de indivíduos que apresentaram o quadro neurológico no período matutino.

Poucos foram os estudos identificados que tratavam exclusivamente do perfil circadiano dos AVE de natureza hemorrágica. Sun et al (2014) analisou a prevalência de hemorragias intracerebrais entre pacientes com alterações do ritmo circadiano da pressão arterial e constatou uma maior prevalência de eventos hemorrágicos no grupo de pacientes caracterizados como “reverse dippers”. Esse termo refere-se aos indivíduos com disfunção autonômica cuja pressão arterial não obedece ao ritmo circadiano adequado e eleva-se, quando deveria sofrer redução em 10 ou 20% do seu valor durante a noite. A pressão arterial persistentemente elevada durante a noite está associada a um maior risco de danos aos vasos sanguíneos cerebrais, aumentando a vulnerabilidade a rupturas e hemorragias (Kwon et al., 2014, Sun et al., 2014).

6.1 PERFIL CIRCADIANO ISQUÊMICO E HEMORRÁGICO

Dentre os estudos selecionados, aqueles que descreveram o perfil circadiano de ambas as etiologias de acidentes vasculares encefálicos apresentaram divergências quanto aos seus resultados. Fodor et al., (2021) e Alonso et al., (2023) não observaram diferença estatística significativa entre o padrão de incidência dos casos isquêmicos e hemorrágicos. Por outro lado, Lo et al., (2021) e Omama et al., (2006), apresentaram perfis característicos de manifestação temporal dos diferentes tipos de AVE, com um pico de incidência apresentado pelos casos de natureza isquêmica e dois pelos hemorrágicos. Já Alberracín et al., (2024) apresentou um padrão alternativo de distribuição, com um pico de incidência para cada etiologia de AVE apresentada. Wroe et al., (1990), em contrapartida, identificou um padrão divergente daquele estabelecido pela literatura atual, com dois picos de incidência dos quadros isquêmicos e

nenhum pico hemorrágico. É importante destacar que, dentre os estudos incluídos nesta revisão, apenas Omama et al., (2006) e Wroe et al., (1990) compararam os eventos ocorridos durante os períodos de sono com aqueles que ocorrem com indivíduos em vigília.

Dois estudos foram convergentes na apresentação do perfil de distribuição temporal das etiologias de acidentes vasculares encefálicos. Numa revisão publicada na revista *stroke* da American Heart Association (AHA), Lo et al., constataram que os casos de AVE isquêmicos ocorrem predominantemente pela manhã, sejam eles de natureza aterosclerótica, por doença de pequenos vasos ou cardioembólicos. Já para hemorragias intracerebrais e subaracnóideas, observa-se um ritmo de detecção bimodal, com picos mais altos tanto pela manhã quanto no início da tarde ou noite (Lo et al., 2021). O outro, um estudo transversal publicado no *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, analisou a incidência dos AVEs considerando o ciclo sono-vigília e identificou um pico agudo de início dos sintomas no quadro isquêmico, entre 6:00 e 7:59 da manhã, tanto para pacientes dormindo, quanto para em vigília. O estudo identificou, ainda, dois picos de incidência para o quadro hemorrágico em vigília, sendo um o mesmo apresentado pelos quadros isquêmicos e outro entre 18:00 e 19:59 e um pico de incidência para os quadros que se iniciaram durante o sono, entre 6:00 e 7:59 (Omama et al., 2006).

Alberracín et al., (2024) apresentou um padrão alternativo de distribuição dos picos de incidência. Nesse estudo foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos momentos de início dos sintomas neurológicos, com AVEs isquêmicos ocorrendo predominantemente entre 00:00 e 04:00, os hemorrágicos entre 04:00 e 08:00 da manhã, com destaque para a etiologia hipertensiva, ataques isquêmicos transitórios entre 12:00 e 16:00, e casos que imitam AVEs entre 20:00 e 00:00.

Finalmente, Wroe et al., (1990), em contrapartida, identificaram um padrão divergente daquele apresentado por Lo et al., (2021) e Omama et al., (2006). Assim como nos demais estudos, constatou-se uma maior incidência no início do quadro de AVE durante o período entre 6:00 e 12:00 da manhã, todavia, os quadros isquêmicos apresentaram dois picos de incidência: um também entre 6:00 e 12:00 da manhã, e outro entre 14:00 e 16:00. Além disso, os quadros de

natureza hemorrágica não apresentaram pico de incidência significativa para qualquer intervalo de tempo analisado.

6.2 LIMITAÇÕES

Este estudo apresenta limitações ao longo de seu desenvolvimento. Uma importante limitação é a escassa quantidade de trabalhos que abordem as diferenças entre as etiologias isquêmicas e hemorrágicas de acidentes vasculares cerebrais. Além disso, dentre os artigos incluídos, apenas dois diferenciam os eventos que ocorreram em período de sono ou vigília, conhecimento este que é de suma importância para identificar os possíveis fatores associados à instalação do quadro, como o aumento da pressão arterial ao acordar.

Sob a óptica da construção deste estudo foram identificadas algumas limitações. Dentre elas, pode-se destacar a insuficiência de descritores presentes no Medical Subject Headings (MeSH) e no Descritor em Ciências da Saúde (DeCS) suficientemente abrangentes para a temática, ou pela elaboração de estratégias de busca inadequadas. Este fato pôde ser observado ao longo da identificação de fontes consolidadas que foram utilizadas como referências dos artigos selecionados para leitura completa. Além disso, não foi utilizada a literatura cinzenta na inclusão dos trabalhos, bem como não foram incluídas as referências bibliográficas dos artigos incluídos, processos estes que são aconselhados pelo “Manual for Evidence Synthesis” do JBI, mas não necessário para a construção de uma revisão de escopo.

7 CONCLUSÃO

Em nosso organismo as variáveis fisiológicas funcionam a partir de flutuações ao longo de 24 horas. É fundamental entender como essas flutuações podem interagir com os processos de saúde e doença que permeiam a existência humana. Este estudo objetivou mapear a literatura científica referente ao perfil circadiano na origem das etiologias de acidentes vasculares encefálicos. Haja vista o importante impacto provocado anualmente pelos acidentes vasculares encefálicos, seja no âmbito familiar, seja no socioeconômico, torna-se essencial o entendimento do perfil circadiano que apresentam. Enquanto AVEs isquêmicos costumam ocorrer majoritariamente ao longo das primeiras horas do dia, os AVEs hemorrágicos exibem uma distribuição temporal mais complexa, com os picos de incidência variando em cada uma das pesquisas selecionadas. Embora os estudos selecionados apresentem o perfil circadiano de incidência dos AVEs, ainda é escassa a quantidade de artigos que apresentam as comparações dentre as suas principais etiologias.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os acidentes vasculares encefálicos constituem um problema de importante impacto socioeconômico em todo o mundo. A presença de elementos do exame clínico que acelerem o processo diagnóstico é fundamental para que sejam tomadas condutas adequadas a tempo de evitar a perda progressiva de tecido nervoso dos pacientes acometidos. Esses conhecimentos reforçam a importância de considerar os ritmos biológicos na compreensão e manejo das diferentes naturezas do AVE. Futuras pesquisas poderiam se beneficiar da exploração mais aprofundada desses padrões para desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes, adaptadas às características temporais específicas de cada etiologia de AVE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, H. P. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. **Stroke**, v. 24, n. 1, p. 35–41, jan. 1993.

AIRES, Margarida de M. **Fisiologia, 5ª edição**. Grupo GEN, 2018. E-book. ISBN 9788527734028. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527734028/>. Acesso em: 15 jun. 2024.

ALEX MENÉNDEZ ALBARRACÍN et al. Time of the day and season distribution among stroke code subtypes: differences between ischemic stroke, intracranial hemorrhage, and stroke mimic. **Frontiers in neurology**, v. 15, 26 mar. 2024.

AN, S. J.; KIM, T. J.; YOON, B.-W. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. **Journal of Stroke**, v. 19, n. 1, p. 3–10, 31 jan. 2017.

ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Scoping studies: Towards a Methodological Framework. **International Journal of Social Research Methodology**, v. 8, n. 1, p. 19–32, 2005.

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** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013.

CAMPBELL, B. C. V. et al. Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 1, 10 out. 2019.

CHOI, Y. I. et al. Same Pattern of Circadian Variation According to the Season in the Timing of Ischemic Stroke Onset: Preliminary Report. **Sleep Medicine Research**, v. 6, n. 2, p. 72–76, 1 dez. 2015.

FESKE, S. K. Ischemic stroke. **The American Journal of Medicine**, v. 134, n. 12, p. 1457–1464, 2021.

FODOR, D. M. et al. The influence of circadian variation in ischemic stroke onset on the evolution of the severity of the clinical picture and disability. **Balneo Research Journal**, v. 10, n. 1, p. 24–27, 20 fev. 2019.

FODOR, D. M.; MARTA, M. M.; PERJU-DUMBRAVĂ, L. Implications of Circadian Rhythm in Stroke Occurrence: Certainties and Possibilities. *Brain Sciences*, v. 11, n. 7, p. 865, 29 jun. 2021.

GAGLIARDI, R. J. Acidente Vascular Cerebral ou Acidente Vascular Encefálico? **Revista Neurociências**, v. 18, n. 2, p. 131–132, 31 mar. 2001.

GIBRAN FRANZONI RUFGA et al. Influência das variações circadianas e de temperatura no AVEi. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 1, p. 60–63, 1 jan. 2009.

GREENBERG, S. M. et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 53, n. 7, 17 maio 2022.

HANDELSMANN, H. et al. Predictors for affected stroke territory and outcome of acute stroke treatments are different for posterior versus anterior circulation stroke. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 18 maio 2021.

HANKEY, G. J. et al. Five-Year Survival After First-Ever Stroke and Related Prognostic Factors in the Perth Community Stroke Study. **Stroke**, v. 31, n. 9, p. 2080–2086, set. 2000.

HASTINGS, M. H.; REDDY, A. B.; MAYWOOD, E. S. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 8, p. 649–661, ago. 2003.

HÉLIO ARAÚJO OLIVEIRA; MOREIRA, A.; MAYNART, A. Ritmo circadiano e doença vascular encefálica: um estudo de correlação com fatores de risco. **Arquivos De Neuro-psiquiatria**, v. 62, n. 2a, p. 292–296, 1 jun. 2004.

LO, E. H. et al. Circadian Biology and Stroke. **Stroke**, v. 52, n. 6, p. 2180–2190, 1 jun. 2021.

MARÍA LUZ ALONSO-ALONSO et al. Influence of Temperature Chronobiology on Stroke Outcome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3746–3746, 13 fev. 2023.

MARTINOV, M.; GUSEV, E. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. **Journal of Experimental Pharmacology**, p. 17, out. 2015.

MERGENTHALER, P. et al. Stroke in the Time of Circadian Medicine. **Circulation research**, v. 134, n. 6, p. 770–790, 15 mar. 2024.

NAGHAVI, M. et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1151–1210, set. 2017.

OMAMA, S. et al. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 77, n. 12, p. 1345–1349, 25 jul. 2006.

PETERS, M. D. J. et al. Best Practice Guidance and Reporting Items for the Development of Scoping Review Protocols. *JB I Evidence Synthesis*, v. Publish Ahead of Print, n. 4, 31 jan. 2022.

POLLOCK, D. et al. Recommendations for the extraction, analysis, and presentation of results in scoping reviews. **JB I Evidence Synthesis**, v. Publish Ahead of Print, n. 3, 8 set. 2023.

PORTEGIES, M. L. P.; KOUDSTAAL, P. J.; IKRAM, M. A. Cerebrovascular disease. **Neuroepidemiology**, p. 239–261, 2016.

RADU, R. A. et al. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 159, p. 93–106, 1 ago. 2017.

REGINA PEKELMANN MARKUS et al. Ritmos biológicos: entendendo as horas, os dias e as estações do ano. **Eistein**, 1 jan. 2003.

REPPERT, S. M.; WEAVER, D. R. Coordination of circadian timing in mammals. **Nature**, v. 418, n. 6901, p. 935–941, ago. 2002.

RYU, W.-S. et al. Association of ischemic stroke onset time with presenting severity, acute progression, and long-term outcome: A cohort study. **PLOS Medicine**, v. 19, n. 2, p. e1003910, 4 fev. 2022.

STUBBLEFIELD, J. J.; LECHLEITER, J. D. Time to Target Stroke: Examining the Circadian System in Stroke. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 92, n. 2, p. 349–357, 1 jun. 2019.

SUN, J. et al. The Relationship Between Nocturnal Blood Pressure and Hemorrhagic Stroke in Chinese Hypertensive Patients. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 16, n. 9, p. 652–657, 24 jul. 2014.

TADI, P.; LUI, F. **Acute stroke (cerebrovascular accident)**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535369/>>.

WROE, S. J. et al. Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire community stroke project. **BMJ**, v. 304, n. 6820, p. 155–157, 18 jan. 1992.

APÊNDICE

Apêndice A: Instrumento utilizado para a coleta de dados.

Nº	Autor	Ano	Local	Título	Objetivos	Principais resultados	Tipo de estudo	Tipo de pesquisa

Fonte: Elaborado pelo próprio autor