

Associação entre classes funcionais da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e comprometimento cognitivo

Association between the functional classification of heart failure with preserved fraction ejection and cognitive impairment

Marcelo Hanauer¹, Mônica Hanauer², Stefano Almeida Thofehm³, Augusto Antônio Queiroz Botelho Saute³, Alberto Roloff Kruger³, Luiz Cláudio Danzmann⁴, Luiz Carlos Porcello Marrone⁵

¹Médico - Graduação Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Residente - Clínica Médica no Hospital Pompeia-Caxias do Sul-RS; ²Graduando de Medicina - Universidade FEEVALE; ³Graduando de Medicina - ULBRA; ⁴Cardiologista, Professor da Faculdade de Medicina-ULBRA; ⁵Neurologista, Professor da Faculdade de Medicina e PPG ProSaude-ULBRA, Professor do Departamento de Ciências Morfológicas/ICBS-UFRGS

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) is a syndrome resulting from structural and functional defects of cardiac pump, more than 80% of the patients are elderly with diverse associated comorbidities. The dementia is defined by any disorder where the significant decline of the previous cognition level of the patient intervene on his independence and social, domestic or occupational functioning. The link between light cognitive impairment and HF is already well documented in literature, however recent studies point a possible relation of HF in pathogenesis and deteriorating of dementia.

Objective: Rank functional limitation of volunteers with HF with preserved ejection fraction and to apply the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) memory test to analyse if there is a association between HF functional limitations and dementia onset/worsening.

Methods: Transversal observational study, 27 patients with HF with preserved ejection fraction were assessed in Universidade Luterana do Brasil's heart failure clinic.

Results: Assessing 27 patients, with average age of 72.4 years (+/-7.3), being 18 (66.6%) female, we found 24 (88.8%) with MoCA score lower to 26, being the average score 20.4. Between the 27 patients, 4 had functional class NYHA I, 15 NYHA II, 3 NYHA III and 5 NYHA IV.

Conclusion: The present study shows a tendency to lower performance in MoCA on patients with worse HF functional classification (NYHA I-II: MoCA 21.4 +/- 4.9 e NYHA III-IV MoCA: 18 +/- 4.2 p:0. 0.087).

Keywords: Dementia; Heart failure; Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome resultante de defeitos estruturais e funcionais da bomba cardíaca, mais de 80% dos pacientes são idosos, com diversas comorbidades associadas. A demência é definida por qualquer desordem onde o declínio significativo do nível prévio de cognição do paciente interfere em sua independência e funcionamento social, doméstico ou ocupacional. A relação entre o comprometimento cognitivo leve e a IC já é bem estabelecida na literatura, porém estudos recentes apontam uma possível relação da IC na patogênese e no agravo da demência.

Objetivos: Classificar a limitação funcional de voluntários com IC com fração de ejeção preservada (FEp) e realizar o teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA) de memória para analisar se há associação entre as limitações funcionais da IC e o deterioramento cognitivo do paciente.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional transversal, foram avaliados 27 pacientes com história de IC FEp no ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital da Universidade Luterana do Brasil.

Resultados: Foram avaliados 27 pacientes, com idade média de 72.4 anos, sendo 18 (66.6%) do sexo feminino, 24 (88.8%) obtiveram escore no MoCA inferior a 26, sendo a média da escala 20.4. Entre os 27 pacientes, quatro apresentavam classe funcional NYHA I, 15 NYHA II, 3 NYHA III e 5 NYHA IV.

Conclusão: O estudo mostra uma tendência de pior desempenho no MoCA entre pacientes com pior classe funcional de IC (NYHA I-II: MoCA 21.4 +/- 4.9 e NYHA III-IV MoCA: 18 +/- 4.2 p:0. 0.087).

Palavras-chave: Demência; Insuficiência cardíaca; Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)

Conflito de Interesse: Os autores declaram não ter conflito de interesse.

Declaração de Financiamento: Não houve financiamento.

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Carlos Porcello Marrone, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Avenida Farroupilha 8001 (Prédio 1 - sala 124) - Canoas/RS, CEP: 92425-020, Fone: (51)34629568, e-mail: luiz.marrone@ulbra.br

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é definida como “uma síndrome clínica complexa que resulta de qualquer comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ventricular ou da ejeção de sangue”. Suas manifestações clínicas mais comuns são: dispneia, fadiga e intolerância ao exercício.¹

A IC possui variadas classificações, a classificação funcional da NYHA (*New York Heart Association*) é uma das mais utilizadas na prática clínica devido a sua fácil aplicabilidade e sendo uma ferramenta validada para relacionar a IC e seu prejuízo nas atividades de vida diárias do paciente.² A classificação da NYHA estima a gravidade da IC através de 4 estágios de possível sintomatologia do paciente: I – sem limitação da atividade física. Exercício físico rotineiro não causa fadiga, palpitação ou dispneia. II – Leve limitação da atividade física. Atividade física rotineira resulta em fadiga, palpitação ou dispneia. III – Evidente limitação da atividade física. Leves atividades físicas causam fadiga, palpitação ou dispneia. IV – Incapacidade de realizar atividade física sem desconforto. Sintomas de IC mesmo ao descanso.³

A demência, por sua vez, é definida por qualquer desordem onde o declínio cognitivo significativo do nível prévio do paciente interfere em sua independência e funcionamento social, doméstico ou ocupacional. A demência deve ser tratada como uma síndrome, e não uma doença específica, visto que é causada por um misto de fatores como condições médicas, sociais, neurológicas e psiquiátricas.⁴ Com a publicação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), a síndrome demência foi incorporada ao recém nomeado “transtorno neurocognitivo maior”, embora não tenha sido excluído o uso do termo “demência” ao referir-se aos seus subtipos etiológicos como Demência de Alzheimer (DA), Demência Vasculares (DVA) e Demência com Corpos de Lewy (DCL).⁵

O estabelecimento do prejuízo cognitivo, e posteriormente a demência, afeta os indivíduos de maneira heterogênea, dependendo de diversos fatores de risco como severidade do comprometimento vascular, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e tabagismo.^{6,7} No diagnóstico de demência se faz uso de testes que avaliam o desempenho cognitivo, como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o Montreal Cognitive Assessment (MoCA).⁸ Ao comparar a eficácia entre o MEEM e o MoCA na detecção de demência e comprometimento cognitivo leve (CCL), precursor de demência, o MoCA obteve resultados substancialmente superiores ao MEEM no rastreamento de demência.⁹ Resultados semelhantes foram obtidos na detecção de sintomas iniciais de prejuízo cognitivo, onde o teste MoCA foi particularmente superior ao MEEM.¹⁰ Em um estudo de validação com o objetivo de comparar a sensibilidade entre o MEEM e o MoCA (com pontuação de corte de 26) na detecção de demência moderada o MEEM teve uma sensibilidade de 78%, e o MoCA obteve sensibilidade de 100%, detectando assim, pacientes que o MEEM classificava como dentro da normalidade.¹¹

A IC tem sido alvo promissor na investigação da patogênese da demência, resultados que sugerem que a IC é associada a maior risco de desenvolver demência, independente do histórico de acidente vascular cerebral.¹² Diversos mecanismos têm sido estudados a fim de elucidar a relação entre a IC e seu papel na patogênese da demência. A relação entre IC e fluxo sanguíneo cerebral (FSC) reduzido foi estabelecida há mais de 50 anos.¹³ Em uma coorte de pacientes acima de 60 anos, encontrou-se relação entre baixo índice cardíaco (débito cardíaco dividido pela massa corpórea) e risco de desenvolvimento de demência e DA.¹⁴ O índice cardíaco estima a quantidade total de sangue enviada à circulação, e conseqüentemente ao cérebro, o que explica sua relação íntima com a hipoperfusão cerebral e demência. Anormalidades vasculares cerebrais decorrentes de sofrimento vascular crônico frequentemente ocorrem em conjunto com a demência, e podem ter papel crítico no início e agravamento da demência, visto que a eliminação da proteína β -amiloide através do leito vascular é uma importante rota no mecanismo de depuração da proteína β -amiloide a fim de evitar o acúmulo de placas amiloides no cérebro, que é o principal mecanismo neurodegenerativo responsável pela DA.¹⁵

O objetivo deste artigo é avaliar a associação entre o escore do teste de memória MoCA em pacientes com IC com fração de ejeção preservada (FEP) de acordo com sua classe funcional segundo a classificação da NYHA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados 27 pacientes com história de IC com fração de ejeção preservada (FEP) em acompanhamento no ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital da Universidade Luterana do Brasil, em Canoas, Rio Grande do Sul, no período de 1º de março de 2019 a 1º de novembro de 2019. Foram incluídos pacientes com idade maior ou igual a 60 anos, que tinham diagnóstico de IC/FEP, comprovada por ecocardiograma, segundo critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Indivíduos com dificuldades graves de comunicação foram excluídos da amostra.

As seguintes variáveis foram analisadas: idade, sexo, anos de estudo, escore no teste MoCA, classe funcional segundo a classificação da NYHA e fração de ejeção do ventrículo esquerdo na última ecocardiografia. Os pacientes foram submetidos ao teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA), versão validada para a língua portuguesa, que analisa diversos domínios cognitivos do paciente. O teste é dividido em oito áreas testadas (visuoespacial/cognitiva, nomeação, memória, atenção, linguagem, abstração, evocação diferida e orientação;) onde a partir do desempenho obtido na execução das tarefas do teste, é gerado um escore. O escore obtido é de nota máxima 30 (trinta) e terá como ponto de corte 26 (vinte e seis), sendo abaixo dessa pontuação considerado alterado.¹⁶

Os indivíduos foram divididos em dois grupos de acordo com a classe funcional da insuficiência cardíaca segundo a classificação NYHA (New York Heart Association), sendo o Grupo A (NYHA I-II) e Grupo B (NYHA III-IV).³

Os dados coletados foram digitados em planilhas no programa Microsoft Excel e analisados no software Statistical Package Social Sciences SPSS-21.0 (Chicago, Illinois). As variáveis qualitativas serão descritas por n (%) e as quantitativas por média (+/- desvio padrão). O teste T Student foi usado para comparações entre esses dois grupos. O nível de significância foi considerado $p < 0,05$.

A coleta de dados iniciou-se após a aprovação da pesquisa no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), com número do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 13698819.2.0000.5349.

RESULTADOS

Avaliando 27 pacientes com IC com fração de ejeção preservada, a média de idade foi de 72,4 anos (+/-7,3), sendo 18 (66,6%) do sexo feminino, 24 (88,8%) dos voluntários obtiveram escore no MoCA inferior a 26, sendo a média da escala 20,4. Entre os 27 pacientes, 4 apresentavam classe funcional NYHA I, 15 NYHA II, 3 NYHA III e 5 NYHA IV. Comparando os indivíduos da classe funcional NYHA I e II com os de classe funcional NYHA III e IV, verificamos que não existe diferenças de idade, sexo e escolaridade entre os dois grupos. Os dados demográficos são apresentados na Tabela 1.

Verifica-se que existe uma tendência de pior desempenho no MoCA entre os pacientes com classe funcional III e IV de acordo com a NYHA.

Tabela 1. Diferenças entre paciente com IC classe funcional I-II e III-IV:

	NYHA I-II	NYHA III-IV	P
Idade	72,6 +/- 6,9	72 +/- 8,8	0,85
Sexo			0,766
Masc	31,60%	37,50%	
Fem	64,40%	62,50%	
Escolaridade	7,1 +/- 1,3	7,4 +/- 1,1	0,872
FE	64,7 +/- 8,6	63,8 +/- 7,7	0,81
MoCA	21,4 +/- 4,9	18 +/- 4,2	0,087

*FE: fração de ejeção

DISCUSSÃO

Após o diagnóstico de demência, a média de anos de vida até a morte do paciente é de aproximadamente 3,8 anos.¹⁷ Uma coorte populacional realizada entre 1990-2015 mostrou que intervenções bem sucedidas em adiar o aparecimento de demência podem resultar em 24- 60% de redução nos anos vividos com demência.¹⁸

Sendo assim, é de vital importância a identificação de sintomas iniciais de comprometimento cognitivo e prejuízo de memória (sintomas iniciais mais comuns na demência) a fim de promover medidas que desacelerem o pleno estabelecimento da patologia.¹⁹

Em 2012, os gastos relacionados ao tratamento de IC nos EUA chegaram a US\$ 20,9 bilhões, e estimativas indicam que as despesas diretas relacionadas à IC chegarão a US\$ 53,1 bilhões, sendo 80% desse valor relacionado à internação hospitalar.²⁰ Apesar dos altos gastos, não houve diminuição da mortalidade no ano posterior à internação, indicando que o tratamento necessita de otimização.²¹ Um estudo conduzido em pacientes hospitalizados por IC descompensada observou que 80% dos pacientes possuíam declínio em pelo menos um domínio cognitivo (memória, velocidade de processamento e função executiva) e 17% em todos os três domínios.²²

A situação hemodinâmica entre o coração e o cérebro parece ser uma importante e subestimada causa de comprometimento cognitivo vascular.²³ Durante muitos anos, a ocorrência de prejuízo cognitivo em pacientes com IC foi vista como circunstancial devido a ambas as síndromes serem muito prevalentes na população idosa. Buscando estabelecer relação de causalidade entre a IC e a demência em pacientes idosos, uma coorte acompanhou voluntários acima de 75 anos, durante um período de 9 anos, tendo como resultado a IC como fator de risco no estabelecimento da demência.²⁴

O uso de biomarcadores cardíacos (principalmente as troponinas e os peptídeos natriuréticos) são largamente utilizados para mensurar danos clínicos e subclínicos ao miocárdio.²⁵ Sendo o coração responsável pelo suprimento sanguíneo do cérebro, um estudo demonstrou que troponinas e peptídeos natriuréticos foram associados a lesões vasculares subclínicas no cérebro, indicando que o sofrimento cardíaco contribui também para o stress neuronal através de mecanismos como hipoperfusão crônica e microlesões vasculares.²⁶ Em estudos com ressonância magnética foi constatado que pacientes com IC possuíam maior acometimento vascular cerebral e tinham perda do parênquima cerebral e atrofia da substância cinzenta aceleradas.²⁷ Esses achados sustentam a ideia de que o stress neuronal prejudica a capacidade do cérebro de regular o fluxo sanguíneo cerebral, entrando num ciclo vicioso de baixa perfusão tecidual e resposta vascular insuficiente.²⁸

A hipoperfusão cerebral crônica e seu consequente stress oxidativo desencadeia a chamada "depleção energética neuronal", que aumenta o risco de neurodegeneração, levando ao acúmulo de substratos que participam na patogênese da demência, incluindo a proteína precursora amiloide e a proteína tau hiperfosforilada.^{29, 30}

No presente estudo descrevemos uma tendência de pior desempenho no MoCA entre indivíduos que pertencem a classes funcionais III e IV de IC com fração de ejeção preservada em relação a indivíduos das classes funcionais I e II. Uma limitação do estudo trata-se do número de pacientes avaliados; entretanto, cabe ressaltar que o perfil desses pacientes não é tão freqüente uma vez que foram avaliados indivíduos com IC com fração de ejeção preservada. Outra questão importante a ser destacada foi a preferência por apresentarmos os resultados do MoCA através da média de seus resultados nos dois grupos; uma vez que o ponto de corte de tal instrumento pode variar de acordo com a população estudada. A inter-relação de doenças cardíacas com distúrbios neurológicos é muito conhecida, mas mais descrita no Acidente Vascular Cerebral causado por mecanismos cardioembólicos.³¹⁻³⁴

CONCLUSÃO

No presente estudo, ao avaliar a classe funcional de 27 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e correlacionar com o seu desempenho no teste de memória de Montreal, foi possível detectar uma tendência de piores resultados entre os pacientes com classes funcionais mais sintomáticas (NYHA III-IV) de IC.³¹ O estudo teve como principal limitação o número amostral obtido, uma vez que houve uma tendência à associação, porém estatisticamente insignificante, necessitando assim de mais dados para estabelecer associação entre as classes funcionais e seu escore no MoCA.³² O tema ainda carece de estudos definitivos, portanto, pesquisas posteriores são necessárias a fim de verificar uma relação direta entre acometimento funcional da insuficiência cardíaca e sua relação com a patogênese e agravo da demência.^{33,34}

REFERÊNCIAS

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;62(16):e147–239.
2. Bennett J, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung*. 2002;31(4):262-270.
3. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>.
4. Gale S, Acar D, Daffner K. Dementia. *Am J Med*. 2018;131(10):1161-1169.
5. American Psychiatric Association. DSM-V. Manual Diagnóstico E Estatístico De Transtornos Mentais - DSM-V. 2013. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B.
6. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2015;11(6):718–26.

7. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo J, Zhao Y. Smoking Is Associated with an Increased Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies with Investigation of Potential Effect Modifiers. *PLoS One*. 2015;10(3):e011833.
8. Panegyres PK, Berry R, Burchell J. Early dementia screening. *Diagnostics*. 2016;6(1):1–13.
9. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal Cognitive Assessment Validation Study for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2013;27(1):37–43.
10. Roalf D, Moberg P, Xie S, Wolk D, Moelter S, Arnold S. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement*. 2013;9(5):529-537.
11. Nasreddine Z, Phillips N, Bäcklund V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699.
12. Vogels RLC, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: A systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(5):440–9.
13. Sensenbach W, Madison L, Eisenberg S. Cerebral Hemodynamic and Metabolic Studies in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1960;21(5):697-703.
14. Jefferson A, Beiser A, Himali J, Seshadri S, O'Donnell C, Manning W et al. Low Cardiac Index Is Associated With Incident Dementia and Alzheimer Disease. *Circulation*. 2015;131(15):1333-1339.
15. Cermakova P, Lund L, Fereshtehnejad S, Johnell K, Winblad B, Dahlström U et al. Heart failure and dementia: survival in relation to types of heart failure and different dementia disorders. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):612-619.
16. Freitas S, Simões M, Santana I, Martins C. Estudo de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MOCA) para a população portuguesa. *Avaliação Psicológica*. 2010;9(3):345-357.
17. Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Johnson JK, Pérez-Stable EJ, Whitmer RA. Survival after dementia diagnosis in five racial/ethnic groups. *Alzheimer's Dement*. 2017;13(7):761–9.
18. Wolters F, Tinga L, Dhana K, Koudstaal P, Hofman A, Bos D et al. Life expectancy with and without dementia: a population-based study of dementia burden and preventive potential. *American Journal of Epidemiology*. 2018;.
19. Plassman B, Langa K, Fisher G, Heeringa S, Weir D, Ofstedal M et al. Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):125-132.
20. Paul A, Heidenreich, Nancy M. Albert, Larry A. Allen, David A. Bluemke JB, Gregg C. Fonarow, John S. Ikonomidis, Olga Khavjou, Marvin A. Konstam, Thomas M. Maddox, Graham Nichol, Michael Pham, Ileana L. Piña JGT. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: *Circ Hear Fail*. 2013;6(3):606–19.

21. Chen J, Normand S, Wang Y, Krumholz H. National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306(15):1669.
22. Levin S, Hajduk A, McManus D, Darling C, Gurwitz J, Spencer F et al. Cognitive status in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2014;168(6):917-923.
23. Hooghiemstra A, Bertens A, Leeuwis A, Bron E, Bots M, Brunner-La Rocca H et al. The Missing Link in the Pathophysiology of Vascular Cognitive Impairment: Design of the Heart-Brain Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2017;7(3):140-152.
24. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart Failure and Risk of Dementia and Alzheimer Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(9):1003.
25. Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *European Journal of Heart Failure*. 2004;6(3):359-363.
26. Dadu R, Fornage M, Virani S, Nambi V, Hoogeveen R, Boerwinkle E et al. Cardiovascular Biomarkers and Subclinical Brain Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2013;44(7):1803-1808.
27. Vogels R, van der Flier W, van Harten B, Gouw A, Scheltens P, Schroeder-Tanka J et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2007;9(10):1003-1009.
28. de la Torre J. Cerebral Hemodynamics and Vascular Risk Factors: Setting the Stage for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;32(3):553-567.
29. de la Torre J. Pathophysiology of Neuronal Energy Crisis in Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*. 2008;5(3-4):126-132.
30. Jefferson A. Cardiac Output as a Potential Risk Factor for Abnormal Brain Aging. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;20(3): 813-821.
31. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29 (19): 2388-442.
32. Cesar KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(11):775-781.
33. Marrone LCP, Diogo L P, de Oliveira FM, Trentin S, Scalco RS, de Almeida AG, Gutierrez LCV, Marrone ACH, da Costa, J. C. Risk factors among stroke subtypes in Brazil. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2013; 22(1), 32-35.
34. Porcello Marrone LC, Farina Brunelli JP, Lutzky Saute R, Henrique Tomasi G, Cecchele Madeira B, Alves Martins W, et al. Thromboembolic sources in stroke patients in South of Brazil. *Thrombosis*. 2014;2014:753780.