



Relação entre Forâmen Oval patente e ocorrência de AVC Isquémico

Raquel Sofia Ribeiro Pereira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

março de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Raquel Sofia Ribeiro Pereira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39332 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27/03/2023

Raquel Sofia Ribeiro Pereira

Agradecimentos

À Faculdade de Ciências da Saúde por ter sido a minha segunda casa nos últimos 6 anos.

Ao meu orientador, Professor Dr. Francisco Alvarez, pela imensa disponibilidade, ajuda e orientação durante a realização deste trabalho.

Aos funcionários do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, particularmente da Unidade de AVC, que ofereceram sempre a sua ajuda e os seus esforços quando surgia alguma dúvida ou alguma necessidade.

Ao Gabinete de Investigação e Inovação do CHUCB, por todo o auxílio oferecido no início da realização da dissertação.

Aos meus pais, pela paciência, pelo incentivo, por todo o apoio incondicional e por serem a força motriz da minha vida.

Ao meu irmão, por toda a ajuda imprescindível na realização da dissertação, por todo o tempo despendido e pelo apoio que me tem dado ao longo de todo o curso e de toda a minha vida.

Aos meus amigos, pelas palavras de conforto, pelo companheirismo e por todos os momentos felizes.

Resumo

Título: Relação entre Forâmen Oval patente e ocorrência de AVC Isquémico.

Introdução: O Forâmen Oval é uma estrutura fetal importante que, após o parto, encerra na maioria dos indivíduos. No entanto, esta estrutura poderá se manter patente em cerca de 25% da população mundial. A presença de Forâmen Oval patente (FOP) pode-se manter assintomática durante toda a vida e a associação entre FOP e risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico continua pouco clara. No entanto, diversos estudos demonstram que, em indivíduos que sofrem AVC isquémico de causa indeterminada (criptogénico), existe uma maior percentagem de FOP comparativamente à população geral, sugerindo, assim, a possibilidade de uma relação causal entre a presença de FOP e a ocorrência de AVC isquémico.

Objetivos: Estudar a relação entre a ocorrência de AVC isquémico criptogénico e a prevalência de Forâmen Oval patente, verificando a possibilidade de existência de fatores preditivos ou prognósticos nestes pacientes e a presença de um perfil-tipo de doente.

Material e métodos: Estudo retrospectivo com base na análise de processos clínicos de 55 utentes do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), internados na Unidade de AVC (UAVC), desde janeiro de 2014 até agosto de 2022, com diagnóstico final de AVC isquémico criptogénico associado à existência de Forâmen Oval patente. Realizada análise descritiva e inferencial dos dados através dos testes estatísticos U de Mann-Whitney para a análise de variáveis contínuas e teste de Qui-Quadrado para variáveis nominais, e estabelecido um nível de significância estatística de 5% ($\alpha=0,05$).

Resultados: Dos 55 doentes estudados, 27% apresentou uma escala de RoPE maior que 6, significando, assim, uma elevada probabilidade de a presença de FOP ter sido um fator causal para a ocorrência de AVC. Da amostra em estudo, 55% eram mulheres e a idade média foi de 56 anos. No grupo de doentes com RoPE maior que 6 verificou-se uma média de idades de 44 anos (sendo esta significativamente menor que a média de idades verificada no grupo de doentes com RoPE menor ou igual a 6, em que se verificou uma média de 61 anos). Os fatores de risco cardiovascular predominantes na amostra foram dislipidemia e hipertensão. O valor de NIHSS registado à entrada no SU dos doentes em estudo revelou-se tendencialmente diferente entre os dois grupos,

tendo sido obtidos valores de NIHSS mais elevados no grupo de doentes com *score* de RoPE maior que 6. Dos achados laboratoriais, radiológicos e ecocardiográficos estudados, apenas se verificou correlação estatisticamente significativa nos diâmetros da aurícula esquerda sendo que, no grupo com valores de RoPE mais baixos, foram obtidos diâmetros auriculares significativamente maiores. Relativamente ao tratamento e *outcomes* destes doentes em estudo, uma grande parte da amostra foi proposta para encerramento percutâneo do FOP, existindo uma tendência para os doentes com valores de RoPE mais elevados serem mais propostos para encerramento que os doentes com valores de RoPE mais reduzidos. Apenas 6% da amostra apresentou recorrência de AVC nos 3 anos após o evento cerebrovascular.

Conclusão: O perfil típico de um doente com ocorrência de AVC isquêmico criptogénico associado a FOP corresponde a um indivíduo do sexo feminino, com cerca de 56 anos, sem comorbilidades ou com história de dislipidemia ou hipertensão. No SU, apresenta sinais típicos de AVC *minor* a moderado, com valores de NIHSS reduzidos, TC-CE no SU com poucas ou nenhuma alteração correspondentes a isquemia e análises laboratoriais com valores de D-dímeros elevados. Após tratamento de AVC e alta, estes doentes apresentam-se com um *outcome* favorável após 6 meses. Relativamente às inferências realizadas nesta investigação, é de salientar a importância da utilização do *score* de RoPE, que estima a probabilidade de a presença de FOP ser um fator causal de AVC nestes doentes.

Palavras-chave

Acidente Vascular Cerebral; AVC Isquêmico; AVC Criptogénico; Forâmen Ovale patente; FOP

Abstract

Title: Relationship between patent Foramen Ovale and occurrence of ischemic stroke.

Introduction: The Foramen Ovale is an important fetal structure that, after delivery, closes in most individuals. However, this structure could remain patent in about 25% of the world's population. The presence of patent Foramen Ovale (PFO) can remain asymptomatic throughout life and the association between PFO and risk of ischemic stroke remains unclear. However, several studies demonstrate that, in individuals who suffer ischemic stroke of undetermined cause (cryptogenic), there is a higher percentage of PFO compared to the general population, thus suggesting the possibility of a causal relationship between the presence of PFO and the occurrence of ischemic stroke.

Objectives: Study the relationship between the occurrence of cryptogenic ischemic stroke and the prevalence of patent Foramen Ovale, verifying the possibility of existence of predictive or prognostic factors in these patients and the presence of a patient profile.

Material and methods: Retrospective study based on the analysis of clinical files of 55 patients of Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), admitted to the Stroke Unit, from January 2014 to August 2022, with a final diagnosis of ischemic cryptogenic stroke associated with patent Foramen Ovale. Descriptive and inferential data analysis was performed using Mann-Whitney U statistical tests for the analysis of continuous variables and the Chi-Square test for nominal variables, and a statistical significance level of 5% was established ($\alpha=0.05$).

Results: Of the 55 patients studied, 27% had a RoPE score greater than 6, thus meaning a high probability that the presence of PFO was a causal factor for the occurrence of stroke. Of the study sample, 55% were women and the average age was 56 years. In the group of patients with RoPE score greater than 6 there was an average age of 44 years (which is significantly lower than the average age observed in the group of patients with RoPE score less than or equal to 6, in which there was an average of 61 years). The predominant cardiovascular risk factors in the sample were dyslipidemia and hypertension. The NIHSS value noted at the ER of the patients under study tended to be different between the two groups, with higher NIHSS values being obtained in the group of patients with RoPE greater than 6. Of the laboratory, radiological and

echocardiographic findings studied, it was only found a statistically significant correlation in the left atrial diameters, with the group with lower RoPE values having significantly larger auricular diameters. Regarding the treatment and outcomes of these patients under study, a large part of the sample was proposed for percutaneous PFO closure, with a tendency for patients with higher RoPE values to be more referred for closure than patients with lower RoPE values. Only 6% of the sample had stroke recurrence in the 3 years after the cerebrovascular event.

Conclusion: The typical profile of a patient with cryptogenic ischemic stroke associated with PFO corresponds to a female individual, around 56 years old, without comorbidities or with a history of dyslipidemia or hypertension. In the ER, it presents typical signs of minor to moderate stroke, with reduced NIHSS values, cranioencephalic CT scan in the ER with few or no alterations corresponding to ischemia and laboratory analysis with elevated d-dimer values. After stroke treatment and discharge, these patients have a favorable outcome after 6 months. Regarding the inferences made in this investigation, the importance of using the RoPE score, which estimates the probability of the presence of PFO being a causal factor of stroke in these patients, should be highlighted.

Keywords

Cerebrovascular accident; Ischemic Stroke; Cryptogenic Stroke; Patent Foramen Ovale; PFO

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introdução | 1 |
| 2. Objetivos | 4 |
| 3. Materiais e métodos | 5 |
| 3.1. Desenho do estudo | 5 |
| 3.2 Recolha de dados | 5 |
| 3.3 Análise de dados e método estatístico | 10 |
| 4. Resultados | 11 |
| 5. Discussão | 17 |
| 5.1. Limitações do estudo | 20 |
| 6. Conclusões | 22 |
| 7. Referências Bibliográficas | 23 |
| 8. Anexos | 26 |
| Anexo 1 | 26 |
| Anexo 2 | 27 |
| Anexo 3 | 28 |
| Anexo 4 | 30 |
| Anexo 5 | 31 |
| Anexo 6 | 32 |

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma do estudo

11

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Descrição das variáveis de estudo | 11 |
| Tabela 2 - Análise descritiva da amostra em estudo. Relação entre doentes com FOP associado a achado incidental e FOP como provável causa de AVC (através da escala RoPE). Aplicados o teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas e o teste do Qui-Quadrado para as variáveis dicotômicas. | 12 |
| Tabela 3 – Relação entre doentes com oclusão arterial na circulação anterior e posterior relativamente a dados sociodemográficos, fatores de risco, NIHSS, achados laboratoriais e radiológicos, tempo de internamento, escala de mRS, dados ecocardiográficos e recorrência. Aplicados o teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas e o teste do Qui-Quadrado para as variáveis dicotômicas. | 15 |

Lista de Acrónimos

| | |
|---------|---|
| ACM | Artéria Cerebral Média |
| ACP | Artéria Cerebral Posterior |
| ACPI | Artéria Cerebelar Posterior Inferior |
| AIT | Ataque Isquémico Transitório |
| ASA | Aneurisma do Septo Auricular |
| ASPECTS | <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i> |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| CHUCB | Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira |
| DC | Doença Cardíaca |
| DRC | Doença Renal Crónica |
| EAM | Enfarte Agudo do Miocárdio |
| EcoTE | Ecocardiograma Transesofágico |
| EcoTT | Ecocardiograma Transtorácico |
| FOP | Forâmen Oval patente |
| HTA | Hipertensão Arterial |
| mRS | <i>Modified Rankin Scale</i> |
| NIHSS | <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> |
| RoPE | <i>Risk of Paradoxical Embolism</i> |
| SU | Serviço de Urgência |
| TC-CE | Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica |
| TOAST | <i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i> |
| TVP | Trombose Venosa Profunda |
| UAVC | Unidade de AVC |

1. Introdução

O Forâmen Oval é uma estrutura fetal, entre as aurículas cardíacas, de grande relevância uma vez que, não existindo circulação pulmonar no feto, o sangue que entra na aurícula direita é desviado para a aurícula esquerda através deste *shunt*, podendo, assim, dirigir-se para o ventrículo esquerdo e ser bombeado para o resto do corpo através da circulação arterial sistêmica (1). Geralmente esta estrutura encerra espontaneamente no período neonatal, quando a resistência pulmonar diminui e surge o fluxo sanguíneo na circulação pulmonar, com conseqüente aumento da pressão nas câmaras esquerdas do coração (2). No entanto, está demonstrado, em estudos recorrendo a autópsias, que em cerca de um quarto da população mundial este encerramento não ocorre (3). Esta alteração, denominada “Forâmen Oval patente” (FOP), pode não ter efeitos significativos durante a vida de um indivíduo portador da mesma, uma vez que as pressões típicas auriculares são baixas, a pressão intra-auricular esquerda é maior que a pressão intra-auricular direita, e pelo efeito gravitacional, dado que a aurícula esquerda encontra-se numa posição mais cefálica comparativamente à aurícula direita (3) (4).

No entanto, durante eventos fisiológicos, como o ciclo inspiratório, Manobra de Valsalva ou tosse, a pressão intra-auricular direita aumenta, permitindo a abertura da válvula do Forâmen Oval e passagem de sangue no sentido direita-esquerda (4). Outros mecanismos possíveis consistem na estase sanguínea que poderá ocorrer devido à estrutura anatómica do *shunt* e que poderá contribuir para a formação de trombos *in situ*; a prevalência de arritmias cardíacas em doentes com FOP também é uma causa possível para trombogênese e ocorrência de Acidente Vascular Cerebral (AVC) (1).

A deteção de FOP pode ser possível através do uso de ecografia. Tanto o Ecocardiograma Transtorácico (EcoTT) como o Eco-Doppler Transcraniano permitem a visualização de micro-bolhas na circulação arterial (este último através da presença de hiper-sinais nas artérias Menígea Média ou Cerebral Posterior), que não seria possível na ausência de um *shunt* direita-esquerda, uma vez que seriam filtradas na circulação pulmonar (5) (6). Porém, o Ecocardiograma Transesofágico (EcoTE) é considerado o *gold standard*, com maior sensibilidade e especificidade (6), uma vez que permite a visualização direta do FOP e de alterações cardíacas concomitantes, como Aneurisma do Septo Auricular (ASA) ou Aterosclerose do Arco Aórtico (6).

O AVC é, atualmente, a segunda maior causa de morte a nível mundial (7). Um AVC de causa indeterminada pode decorrer de uma investigação incompleta, presença de mais de uma causa possível de AVC ou ausência de uma causa plausível após investigação

completa (8). Estima-se que 30%-40% de todos os AVC isquémicos têm causa indeterminada (9). O AVC isquémico criptogénico, segundo a classificação *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) (Anexo 1), é considerado um AVC isquémico de causa indeterminada sem causa evidente depois de uma investigação completa (10).

Como referido anteriormente, cerca de um quarto da população global apresenta FOP, no entanto foi verificado que, entre pacientes com história de AVC criptogénico, a prevalência desta alteração é de 40% (11) e em pacientes jovens (com menos de 55 anos) este defeito anatómico é o achado ecocardiográfico mais comum (3).

Assim, ainda que a maioria dos pacientes com FOP se mantenham assintomáticos toda a vida, diversos estudos sugerem uma relação de causa-efeito entre a presença de FOP e a ocorrência de AVC isquémico criptogénico (5). Apesar de a relação ser ainda pouco clara, são apresentadas variadas explicações para o mecanismo de ação deste fenómeno, sendo a embolização paradoxal a principal e a mais aceite. Em indivíduos sem FOP, quando um trombo circula pela rede venosa, pode acabar por ficar retido nos capilares pulmonares, não tendo acesso à circulação arterial sistémica. Porém, em indivíduos com FOP, através dos fenómenos de *shunt* mencionados e consequente ocorrência de embolização paradoxal, pode ocorrer migração de um trombo da aurícula direita para a esquerda e, assim, entrar na rede arterial e ser distribuído para todo o corpo (6), podendo então atingir a circulação cerebral.

Diversos estudos relatam a predominância de ocorrência de AVC isquémico associado a FOP na circulação posterior e uma das causas apontadas consiste no facto de, durante a manobra de Valsalva e na presença de FOP, o fluxo sanguíneo na circulação posterior ser maior que o fluxo de sangue na circulação anterior, o que pode explicar esta predominância posterior dos eventos embólicos paradoxais (12).

Um doente que entra no Serviço de Urgência (SU) de um hospital com diagnóstico de AVC isquémico deve ser imediatamente monitorizado, uma vez que o objetivo primário no momento inicial é a revascularização e limitação de lesão neuronal secundária (13). Para tal, o tratamento poderá passar por fibrinólise, trombectomia ou ambos. Se um doente entrar no SU e não for candidato para a realização dos procedimentos supracitados, a administração de antiagregantes, como ácido acetilsalicílico e/ou clopidogrel estão recomendadas (14).

Quando um doente, após estudo e investigação do caso, se apresenta com AVC isquémico criptogénico associado a presença de FOP, deve ser ponderado o tipo de terapêutica que deverá realizar. Ainda existem diversas dúvidas sobre a abordagem e gestão de doentes com diagnóstico de AVC criptogénico associado a FOP, uma vez que

não existem *guidelines* Europeias ou Americanas atuais específicas. Assim, as recomendações para prevenção de recorrência de AVC isquémico geral também se aplicam para o AVC criptogénico (8), com educação dos doentes e controlo dos fatores de risco (como da hipertensão ou dislipidemia) (8). O tratamento farmacológico consiste principalmente na prescrição de agentes antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico, clopidogrel ou dipiridamol, ou então na toma de anticoagulantes. Apesar de o tratamento anticoagulante parecer ser mais eficaz que o tratamento antiplaquetário, o facto do mesmo ter que ser monitorizado e vigiado, por maior risco hemorrágico, torna esta opção menos atrativa. No entanto, os novos anticoagulantes orais parecem ser opções viáveis para a gestão destes doentes, dado os seus níveis sanguíneos mais previsíveis e menor risco de hemorragia. O tratamento cirúrgico passa pelo encerramento cirúrgico ou percutâneo do FOP (15) (16) (17).

O tratamento por encerramento percutâneo geralmente é aconselhado quando ocorre AVC criptogénico em doentes jovens (entre 18 e 60 anos), quando está associado ASA, perante evidência clínica ou imagiológica de AVC inexplicado, recorrente ou Ataque Isquémico Transitório (AIT) sob tratamento antitrombótico ou quando ocorre Trombose Venosa Profunda (TVP) antes do AVC (3).

Diferentes estudos defendem a grande utilidade do *score* “RoPE – Risk of Paradoxical Embolism” para a monitorização e decisão terapêutica de doentes com FOP e AVC isquémico. Este *score* tem como objetivo identificar os AVC criptogénicos que podem ser atribuídos à existência de FOP através de avaliação da história clínica do doente (Anexo 2) (15).

Tendo em conta o peso epidemiológico de patologias cerebrovasculares, a elevada prevalência de FOP na população e a possível relação entre estas duas patologias, existe a necessidade de melhor esclarecimento entre o possível papel etiológico do FOP na ocorrência de AVC isquémico.

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho consiste em:

- Caracterizar doentes que sofreram AVC isquêmico criptogénico associado a FOP relativamente a epidemiologia, fatores de risco, considerações diagnósticas, achados laboratoriais e ecocardiográficos e estratégias terapêuticas;
- Avaliar o *outcome* dos doentes em estudo, analisando a possibilidade de existência de fatores preditivos ou prognósticos e a existência de um perfil-tipo de doente;
- Averiguar a existência de diferenças relativamente a fatores de risco cardiovasculares, achados laboratoriais e ecocardiográficos, escalas diagnósticas e avaliadoras de gravidade e de evolução clínica e abordagem terapêutica indicada quando comparados os doentes com *scores* RoPE mais elevados (em que associação entre FOP e ocorrência de AVC é muito forte) e mais reduzidos (em que o FOP é considerado um achado incidental na investigação da etiologia do AVC);
- Analisar a relação entre doentes com AVC criptogénico associado a FOP da circulação anterior e da circulação posterior no que diz respeito a dados sociodemográficos, fatores de risco cardiovasculares, achados laboratoriais e ecocardiográficos e escalas avaliadores de gravidade e evolução clínica.

3. Materiais e Métodos

3.1. Desenho do estudo

O presente trabalho consiste num estudo retrospectivo com base na análise de processos clínicos de utentes do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), internados na Unidade de AVC (UAVC), com diagnóstico final de AVC isquémico criptogénico associado à existência de Forâmen Oval patente.

O projeto da investigação foi proposto à Comissão de Ética do CHUCB, tendo recebido parecer favorável em junho de 2022 e, posteriormente, tendo sido autorizado pelo Conselho de Administração deste hospital, em julho de 2022, permitindo, assim, o desenvolvimento do estudo (Anexo 3).

A pesquisa bibliográfica foi realizada recorrendo a artigos científicos na base de dados *PubMed* da *US National Library of Medicine – National Institutes of Health*, utilizando palavras-chave como “stroke”, “patent foramen ovale”, “PFO”, entre outros, sendo selecionados os artigos que melhor respondiam aos objetivos que são estabelecidos neste trabalho.

A recolha dos dados ocorreu entre os meses de setembro e dezembro de 2022.

Para composição da amostra, foram incluídos neste estudo doentes internados na UAVC do CHUCB, desde janeiro de 2014 até agosto de 2022, com diagnóstico de AVC isquémico criptogénico associado a Forâmen Oval patente, diagnosticado após realização de Ecocardiograma Transesofágico.

Foram excluídos do estudo os doentes que não cumpriram os requisitos anteriores, juntamente com aqueles que demonstraram evidência de outras causas vasculares para o AVC isquémico (como vasculite, oclusão de pequenos vasos ou dissecação arterial).

3.2. Recolha de dados

Durante o processo de recolha de dados, foram analisados os processos clínicos de todos os doentes incluídos no estudo, nomeadamente notas de entrada no Serviço de Urgência, estudos de imagem, como Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica (TC-CE) ou Ecocardiograma, diários clínicos de internamento, relatórios de alta e registos de Consulta Cerebrovascular, realizada posteriormente à alta dos doentes.

As variáveis sociodemográficas consistem na caracterização da amostra em termos de sexo e idade dos doentes que sofreram AVC criptogénico com diagnóstico concomitante de FOP.

Nos fatores de risco cardiovascular incluem-se diagnóstico prévio de hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM), hiperlipidémia, doença renal (particularmente doença renal crónica), doença cardíaca prévia (como angina *pectoris*, insuficiência cardíaca, história de Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), miocardiopatia dilatada, hipertrofia ventricular esquerda). Também foram incluídos o consumo de álcool e os hábitos tabágicos como fatores de risco cardiovascular (presentes à data do evento cardiovascular em estudo).

Como escala de avaliação de gravidade, foi avaliado o *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), que é um *score* de 15 itens, onde são avaliados diferentes graus de disfunção neurológica, avaliando a severidade de um AVC e sendo uma ferramenta preditiva de *outcome* (Anexo 4). É uma escala de valores contínuos, entre 0 e 42, em que, se for obtido um *score* de 0, significa que o doente não tem qualquer sinal indicativo da ocorrência de AVC; se se obtiver um *score* entre 1 e 4, poderá significar a ocorrência de AVC *minor*; um *score* entre 5 e 15 é indicativo da ocorrência de AVC moderado; valores de NIHSS entre 16 e 20 apontam para a ocorrência de AVC moderado a severo e, quando é obtido um *score* entre 21 a 42, estão presentes disfunções neurológicas graves, indicadoras de AVC severo (18).

Os achados laboratoriais analisados consistiram nos D-dímeros e fibrinogénio. Os D-dímeros podem ser úteis na predição de *outcome* de doentes com AVC associado a FOP, dada a sua utilidade diagnóstica na ocorrência de trombose venosa e o fenómeno de embolismo paradoxal nos doentes com AVC criptogénico associado a FOP (19). O fibrinogénio também pode ser considerado um biomarcador útil para a classificação de risco de doentes com AVC isquémico (20).

Os achados imagiológicos basearam-se na determinação do *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS), que é uma ferramenta de avaliação que mede a extensão de alterações isquémicas numa TC-CE decorrentes de oclusão da Artéria Cerebral Média (Anexo 5). O *score* de ASPECTS foi obtido aquando da recolha dos dados para o presente estudo, através da análise das TC-CE dos doentes no SU, com a atribuição de um valor contínuo entre 0 e 10. Um ASPECTS maior que 6 indica que a lesão isquémica ainda não está estabelecida e assim poderá se proceder a estratégias de revascularização (sendo que *score* de 10 corresponde a uma TC-CE sem alterações); um valor de ASPECTS menor ou igual a 6 associa-se a pobre *outcome* e possível conversão

hemorrágica (sendo que um valor de ASPECTS correspondente a 0 está associado a envolvimento difuso da área da Artéria Cerebral Média (ACM) e ao pior *outcome*) (12, 18). Também foi avaliada a localização da lesão com enfarte, ou seja, se se tratava de lesão cortical e se o vaso obstruído correspondia à circulação anterior ou circulação posterior. Foi ainda verificada a artéria afetada nos exames de imagem, isto é, a zona arterial com enfarte observável nos exames imagiológicos. Foi também analisada a presença de enfarte prévio em imagem, ou seja, na avaliação da TC-CE, verificada a presença de lesões isquémicas ou de enfarte subagudas ou crônicas.

O tratamento agudo do AVC também foi investigado, aferindo se os doentes, quando chegaram ao hospital, foram candidatos à realização de fibrinólise, trombectomia, ou apenas realizaram tratamento conservador.

Relativamente à evolução clínica dos doentes, foi estudado o tempo de internamento dos mesmos (em dias) na UAVC do CHUCB e a escala de *Modified Rankin Scale* (mRS), que mede o *outcome* funcional de doentes que sofreram AVC (Anexo 6). Esta escala corresponde a um método avaliativo com obtenção de valores entre 0 e 6, em que, se se obtiver um mRS de 0, o doente encontra-se sem sintomas correspondentes ao evento vascular cerebral. Por outro lado, se o mRS obtido for correspondente a 6, significa que o doente está morto (21). A avaliação do mRS, sendo uma escala de *outcome* após a ocorrência de AVC, foi avaliada após 6 meses do evento vascular.

No estudo etiológico posterior do AVC, foram analisadas as características ecocardiográficas, como o diâmetro da aurícula esquerda, fração de ejeção, E/e' (que corresponde à razão entre a velocidade diastólica do fluxo mitral e a velocidade diastólica do anel mitral), tamanho do FOP, tipo de *shunt* (se fluxo unidirecional ou bidirecional), presença de ASA e aterosclerose da artéria aorta.

Foi verificada também a mortalidade, analisando o número de doentes que morreram durante o internamento ou num período de 30 dias após data de alta.

Após o estudo do fator etiológico do AVC, foi averiguada a indicação terapêutica para cada doente no que diz respeito à abordagem do FOP. As opções consistiram em tratamento médico crónico ou encerramento percutâneo do FOP.

Nestes doentes verificou-se ainda o tipo de tratamento médico realizado após diagnóstico de FOP, o dispositivo usado no encerramento percutâneo do FOP nos doentes que foram sujeitos a intervenção e complicações após procedimento. Foi ainda analisado o tratamento médico realizado pelos doentes após encerramento.

Por fim, foi verificada a recorrência de AVC durante o tempo de *follow up* do doente em consulta Cerebrovascular, que correspondeu, em média, a um período de 3 anos após o evento isquêmico.

Um dos *scores* utilizados e mais prevalentes no desenvolvimento deste estudo é o *Risk of Paradoxical Embolism* (RoPE), que tem como objetivo identificar os AVC criptogênicos que podem ser atribuídos à existência de FOP (Anexo 2). Esta escala corresponde à atribuição de um valor contínuo entre 0 e 10, após uma avaliação da história clínica do doente, em que, se se obtiver um $RoPE \leq 6$ existe uma baixa possibilidade de o AVC ter sido devido a ocorrência de um fenômeno de embolismo paradoxal por existência de FOP, ou seja, apesar da presença de FOP no doente, é pouco provável que este seja a causa do AVC. No entanto, se se obtiver um $RoPE > 6$, existe uma elevada possibilidade de o FOP que o doente apresenta ser a causa de AVC (18). Atualmente, este *score* pode ser uma ferramenta extremamente útil e pode ser utilizado para apoiar na decisão de tratamento de doentes com história de AVC isquêmico criptogênico de causa atribuível a FOP. Vários estudos defendem que, a partir do valor de RoPE obtido, é mais fácil identificar os doentes que poderão beneficiar de um encerramento do Forâmen Oval (14).

Tabela 1 - Descrição das variáveis de estudo

| Variável | Categorias/Valores |
|---|---|
| Idade | Valor contínuo em anos |
| Sexo | Feminino; Masculino |
| Fatores de risco cardiovascular | |
| Hipertensão | Sim; Não |
| Diabetes <i>mellitus</i> | Sim, Não |
| Hiperlipidemia | Sim, Não |
| Diagnóstico de doença renal | Sim; Não |
| Diagnóstico de doença cardíaca | Sim; Não |
| Consumo de álcool | Sim; Não |
| Tabagismo | Sim; Não |
| NIHSS à entrada | Valor contínuo entre 0 e 42, em que: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: Sem sinais de AVC ▪ 1-4: AVC <i>minor</i> ▪ 5-15: AVC moderado ▪ 16-20: AVC moderado a severo ▪ 21-42: AVC severo |
| Achados laboratoriais | |
| D-dímeros | Valor contínuo em ng/mL |
| Fibrinogênio | Valor contínuo em mg/dL |
| Radiologia | |
| ASPECTS | Valor contínuo entre 0 e 10, em que: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ASPECTS=10: TC-CE sem alterações ▪ ASPECTS<7: Associado a pobre <i>outcome</i> ▪ ASPECTS=0: envolvimento difuso da área da Artéria Cerebral Média (ACM) |
| Lesão cortical | Sim; Não |
| Circulação | Anterior; Posterior |
| Território arterial com enfarte | Artéria em que ocorreu oclusão |
| Enfarte prévio | Sim; Não |
| Tratamento agudo do AVC | Fibrinólise; Trombectomia; Fibrinólise+Trombectomia; Anti-agregação |
| Tempo de internamento | Valor contínuo em dias |
| mRS<2 após 6 meses | Sim; Não |
| EcoTT | |
| Diâmetro da aurícula esquerda | Valor em milímetros |
| Fração de ejeção | Valor em % |
| E/e' | <i>Ratio</i> indicador da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. E/e'>14 é indicador de disfunção diastólica. |
| EcoTE | |
| Tamanho do FOP | Pequeno; Moderado; Grave |
| <i>Shunt</i> bidirecional | Sim; Não |
| ASA | Sim; Não |
| Aterosclerose da artéria aorta | Sim; Não |
| Mortalidade | Sim; Não |
| Tratamento e <i>outcome</i> | Tratamento médico; encerramento percutâneo |
| Dispositivo escolhido | Nome do dispositivo |
| Complicações após encerramento | Sim; Não |
| Presença de <i>leak</i> protésico após encerramento | Sim; Não |
| Recorrência | Sim; Não |

3.3 Análise de dados e método estatístico

Os dados recolhidos foram inseridos numa base de dados e foram trabalhados e analisados estatisticamente no *software IBM SPSS Statistics 28 (Statistical Package for the Social Sciences Inc.)*. Os gráficos e tabelas presentes nesta dissertação também foram obtidos através do mesmo *software*, tendo sido posteriormente formatados no programa *Microsoft Office Word 2016*.

Foi realizada uma análise descritiva e inferencial dos dados, de forma a verificar se as variáveis estudadas seriam estatisticamente independentes entre si ou se se correlacionavam. Assim, recorreu-se ao teste estatístico U de Mann-Whitney para a análise de variáveis contínuas e teste de Qui-Quadrado para variáveis nominais, e foi estabelecido um nível de significância estatística de 5% ($\alpha=0,05$).

4. Resultados

Entre janeiro de 2014 e agosto de 2022 foram internados na unidade de AVC do CHUCB 2426 doentes, sendo que 1822 obtiveram o diagnóstico de AVC isquémico (ou seja, 75% da totalidade dos doentes internados). Destes 1822, e após estudo etiológico do evento cerebrovascular, 55 doentes foram diagnosticados com AVC criptogénico associado à presença de FOP (isto é, 3% dos doentes com diagnóstico de AVC isquémico) (Figura 1).

Assim, a amostra deste estudo é constituída por 55 doentes.

Foi calculado o *score* de RoPE para estes 55 doentes, tendo 40 doentes obtido um RoPE menor ou igual a 6, e 15 doentes um RoPE maior que 6, o que significa que 73% da amostra tem uma baixa probabilidade de ter tido AVC atribuível ao Forâmen Oval patente, enquanto 27% tem uma elevada probabilidade de ter tido como principal causa de AVC o FOP.

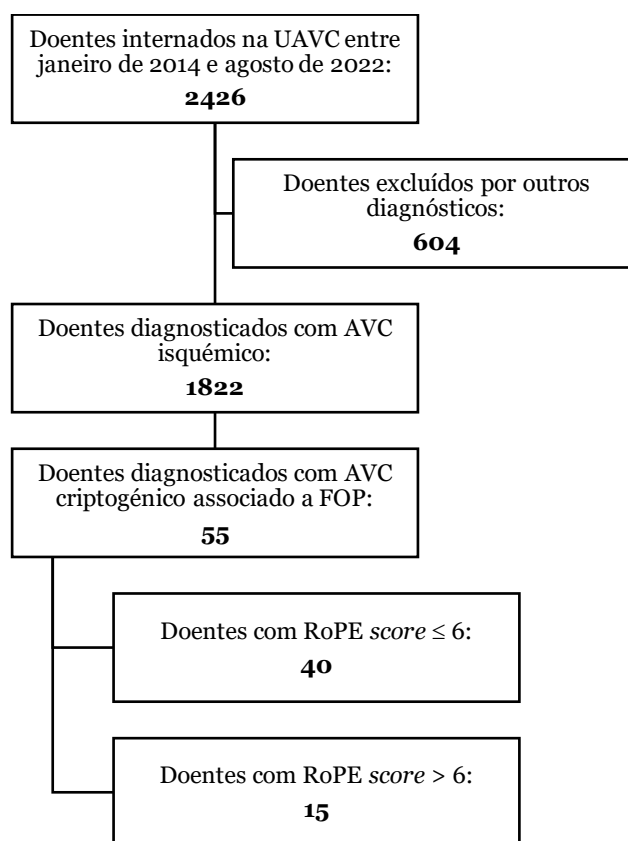


Figura 1 - Fluxograma do estudo

A análise descritiva da amostra encontra-se presente na Tabela 2.

Relação entre Forâmen Ovale patente e ocorrência de AVC Isquêmico

Tabela 2 - Análise descritiva da amostra em estudo. Relação entre doentes com FOP associado a achado incidental e FOP como provável causa de AVC (através da escala RoPE). Aplicados o teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas e o teste do Qui-Quadrado para as variáveis dicotômicas.

| | Total n=55 | RoPE ≤ 6 n=40 (73%) | RoPE > 6 n=15 (27%) | p-value |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Idade | 55,91 ± 12,75 (25-79) | 60,55 ± 10,94 (40-79) | 43,53 ± 8,25 (25-56) | <0,001 |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 25 (45%) | 21 (53%) | 4 (27%) | 0,130 |
| Feminino | 30 (55%) | 19 (48%) | 11 (73%) | |
| Fatores de risco cardiovascular | | | | |
| Hipertensão | 28 (51%) | 25 (63%) | 3 (20%) | 0,007 |
| Diabetes <i>mellitus</i> | 8 (15%) | 7 (18%) | 1 (7%) | 0,423 |
| Dislipidemia | 32 (58%) | 26 (65%) | 6 (40%) | 0,128 |
| Diagnóstico de doença renal | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Diagnóstico de doença cardíaca | 8 (15%) | 5 (13%) | 3 (20%) | 0,669 |
| Consumo de álcool | 8 (15%) | 8 (20%) | 0 (0%) | 0,091 |
| Tabagismo | 11 (20%) | 11 (28%) | 0 (0%) | 0,052 |
| NIHSS à entrada | 4 (0-18) | 4 (0-18) | 8 (0-18) | 0,075 |
| Achados laboratoriais | | | | |
| D-dímeros | 1402,90 ± 1557,22 (113- 5021) | 1321,14 ± 1664,97 (113- 5021) | 1593,67 ± 1394,57 (335- 3915) | 0,312 |
| Fibrinogénio | 318,14 ± 78,04 (204-554) | 303,81 ± 76,27 (204-554) | 361,14 ± 71,68 (268-448) | 0,092 |
| Radiologia | | | | |
| ASPECTS | 8 (4-10) | 9 (7-10) | 8 (4-10) | 0,146 |
| Lesão cortical* | 39 (74%) | 27 (71%) | 12 (80%) | 0,732 |
| Circulação | | | | |
| Anterior | 29 (69%) | 18 (62%) | 11 (85%) | 0,173 |
| Posterior | 13 (31%) | 11 (38%) | 2 (15%) | |
| Não identificado | 13 | 11 | 2 | |
| Território arterial com enfarte | | | | |
| Artéria cerebral média | 27 (55%) | 18 (51%) | 9 (64%) | |
| Artéria cerebral posterior | 4 (8%) | 4 (11%) | 0 (0%) | |
| Artéria comunicante posterior | 1 (2%) | 0 (0%) | 1 (7%) | |
| Artéria cerebelar posterior inferior | 3 (6%) | 3 (9%) | 0 (0%) | |
| Artéria cerebelar superior | 1 (2%) | 0 (0%) | 1 (7%) | |
| Artéria Carótida Interna | 2 (4%) | 0 (0%) | 2 (14%) | |
| Artéria Basilar | 2 (4%) | 1 (3%) | 1 (7%) | |
| Ramos Perfurantes da Artéria Basilar | 2 (4%) | 2 (6%) | 0 (0%) | |
| AVC Lacunar | 7 (14%) | 6 (17%) | 1 (7%) | |
| Sem território específico identificado | 6 | 5 | 1 | |
| Enfarte prévio | 20 (36%) | 15 (38%) | 5 (33%) | 1,000 |
| Tratamento agudo do AVC | | | | |
| Fibrinólise | 6 (11%) | 3 (8%) | 3 (20%) | |
| Trombectomia | 2 (4%) | 0 (0%) | 2 (13%) | |
| Fibrinólise+Trombectomia | 2 (4%) | 1 (3%) | 1 (7%) | |
| Anti-agregação | 43 (81%) | 34 (89%) | 9 (60%) | |
| Sem dados | 2 | 2 | 0 | |

Relação entre Forâmen Oval patente e ocorrência de AVC Isquêmico

| | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|
| Tempo de internamento | 11,58 ± 5,38 (4-27) | 10,85 ± 5,11 (4-27) | 13,53 ± 5,76 (6-25) | 0,111 |
| mRS<2 após 6 meses** | 44 (82%) | 33 (85%) | 11 (73%) | 0,438 |
| EcoTT | | | | |
| Diâmetro da AE | 36,39 ± 6,01 (21,68-52,01) | 37,50 ± 6,00 (21,68-52,01) | 33,46 ± 5,13 (23,84-41,70) | 0,024 |
| FE | 64,58 ± 9,88 (33-83) | 65,23 ± 9,57 (33-83) | 62,87 ± 10,80 (43-79) | 0,450 |
| E/e' | 9,89 ± 5,50 (5-25) | 9,13 ± 4,18 (5-19,03) | 12,20 ± 8,82 (5,78-25) | 0,662 |
| EcoTE | | | | |
| FOP moderado-grande | 35 (70%) | 24 (67%) | 11 (79%) | 0,507 |
| Shunt bidirecional | 14 (26%) | 10 (25%) | 4 (27%) | 1,000 |
| ASA | 7 (13%) | 5 (13%) | 2 (13%) | 1,000 |
| Aterosclerose da Aorta | 27 (49%) | 21 (53%) | 6 (40%) | 0,547 |
| Tratamento e <i>outcomes</i> | | | | |
| Tratamento médico | 22 (41%) | 19 (49%) | 3 (20%) | 0,069 |
| Encerramento percutâneo | 32 (59%) | 20 (51%) | 12 (80%) | |
| Prótese escolhida | | | | |
| Cardia Ultrasept PFO occluder | 9 (43%) | 5 (38%) | 4 (50%) | |
| Amplatzer PFO occluder | 2 (10%) | 0 (0%) | 2 (25%) | |
| Ceraflex ASD occluder | 5 (24%) | 4 (31%) | 1 (13%) | |
| Occlutech PFO occluder | 5 (24%) | 4 (31%) | 1 (13%) | |
| Sem dados | 11 | 7 | 4 | |
| Complicações após encerramento | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Presença de <i>leak</i> protésico após encerramento | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Recorrência*** | 3 (6%) | 3 (8%) | 0 (0%) | 0,554 |

*3 doentes sem enfarte em imagem

**1 doente sem dados após 6 meses desde a alta

***3 doentes sem dados após 1 ano desde a alta

A idade média da amostra foi de 56 anos, verificando-se em doentes com RoPE menor ou igual a 6 idades significativamente maiores que as dos doentes em que o RoPE calculado é maior que 6 (sendo que no primeiro grupo é verificada uma média de idades de cerca de 61 anos, enquanto no segundo os doentes têm, em média, 44 anos).

Analisando os fatores de risco cardiovascular, existe uma diferença significativa no que diz respeito à presença de hipertensão nos dois grupos, sendo que no grupo em que existe uma forte relação causal entre a presença do FOP e a ocorrência do AVC, a prevalência de hipertensão arterial é significativamente menor. Também é verificável, nos doentes com valores de RoPE menores, uma tendência para maior prevalência de hábitos alcoólicos e tabágicos.

O valor de NIHSS registrado à entrada no SU dos doentes em estudo revelou-se tendencialmente diferente entre os dois grupos, uma vez que nos doentes com RoPE

maior que 6, os eventos cerebrovasculares pareceram ser mais graves, com maior disfunção neurológica e com valores de NIHSS mais elevados.

Dos achados laboratoriais estudados, o fibrinogénio pareceu ser o único parâmetro em que poderá existir uma relação tendencialmente mais significativa quando comparamos os dois grupos em estudo, sendo que, nos doentes com *scores* de RoPE mais elevados, os valores de fibrinogénio são mais altos.

No tratamento agudo do AVC, a maioria dos doentes foi alvo de tratamento anti-agregante, maioritariamente por não ser candidata a outro tipo de tratamento por já se encontrar fora da janela temporal terapêutica.

No estudo etiológico do AVC, os doentes foram sujeitos a exames ecocardiográficos, verificando-se, no grupo com valores de RoPE mais baixos, diâmetros da aurícula esquerda significativamente maiores que os registados no grupo com valores de RoPE mais elevados.

Relativamente ao tratamento e *outcomes* destes doentes em estudo, uma grande parte da amostra foi proposta para encerramento percutâneo do FOP, existindo uma tendência para os doentes com valores de RoPE mais elevados serem mais propostos para encerramento que os doentes com valores de RoPE mais reduzidos. Os doentes não candidatos a encerramento percutâneo do FOP e que se encontravam a realizar tratamento antiagregante cronicamente pelo episódio de AVC, viram alterada a sua medicação antiagregante para medicação anticoagulante, com Edoxabano, após o diagnóstico do FOP.

Após o encerramento do FOP, os doentes tiveram alta com dupla antiagregação, fazendo Clopidogrel durante 3 meses e Aspirina cronicamente.

Foi ainda verificada a recorrência de eventos cerebrovasculares nos doentes em estudo, tendo apenas 3 doentes (6% da amostra) apresentado recorrência de AVC (um deles logo no primeiro ano após o AVC inaugural e os outros dois doentes após, aproximadamente, 3 anos). Estes doentes (alvo de recorrência) não haviam sido sujeitos a encerramento do FOP, tendo sido recomendado, após estudo etiológico do AVC inaugural, tratamento medicamentoso cronicamente.

Tabela 3 – Relação entre doentes com oclusão arterial na circulação anterior e posterior relativamente a dados sociodemográficos, fatores de risco, NIHSS, achados laboratoriais e radiológicos, tempo de internamento, escala de mRS, dados ecocardiográficos e recorrência. Aplicados o teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas e o teste do Qui-Quadrado para as variáveis dicotômicas.

| | Circulação Anterior n=29 (69%) | Circulação Posterior n=13 (31%) | p-value |
|---------------------------------|--|---|------------------|
| Idade | 54,41 ± 12,50 (30-79) | 59,54 ± 15,04 (25-78) | 0,191 |
| Sexo | | | |
| Masculino | 11 (38%) | 5 (39%) | 1,000 |
| Feminino | 18 (62%) | 8 (62%) | |
| Fatores de risco cardiovascular | | | |
| Hipertensão | 15 (52%) | 6 (46%) | 1,000 |
| Diabetes <i>mellitus</i> | 6 (21%) | 1 (8%) | 1,000 |
| Dislipidemia | 19 (66%) | 8 (62%) | 0,389 |
| Diagnóstico de doença renal | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Diagnóstico de doença cardíaca | 4 (14%) | 3 (23%) | 0,657 |
| Consumo de álcool | 2 (7%) | 2 (15%) | 0,576 |
| Tabagismo | 3 (10%) | 5 (23%) | 0,353 |
| NIHSS à entrada | 7 (1-18) | 1,5 (1-2) | 0,039 |
| Achados laboratoriais | | | |
| D-Dímeros | 1275,30 ± 1426,46 (335-5021) | 840,00 ± 825,90 (256-1424) | 0,239 |
| Fibrinogénio | 353,50 ± 100,66 (236-554) | 339,00 ± 7,07 (334-344) | 0,449 |
| Radiologia | | | |
| Lesão cortical | 29 (100%) | 6 (46%) | <0,001 |
| Enfarte prévio | 11 (38%) | 6 (46%) | 0,738 |
| Tempo de internamento | 12,10 ± 5,78 (4-27) | 13,46 ± 5,27 (4-25) | 0,384 |
| mRS<2 após 6 meses | 22 (76%) | 10 (77%) | 1,000 |
| EcoTT | | | |
| Diâmetro da AE | 36,56 ± 6,65 (24,96-47,30) | 37,67 ± 7,06 (27,59-43,36) | 0,488 |
| FE | 61,78 ± 9,54 (43-78) | 62,50 ± 10,47 (55-78) | 0,471 |
| E/e' | 9,82 ± 6,21 (5-25) | 12,82 ± 4,82 (9-19,03) | 0,245 |
| EcoTE | | | |
| FOP moderado-grande | 17 (65%) | 11 (92%) | 0,124 |
| <i>Shunt</i> bidirecional | 7 (24%) | 3 (23%) | 1,000 |
| ASA | 5 (17%) | 0 (0%) | 0,165 |
| Aterosclerose da Aorta | 12 (41%) | 9 (69%) | 0,181 |
| Recorrência | 2 (7%) | 1 (8%) | 1,000 |

Ao dividir a amostra em dois grupos, de acordo com o território arterial com oclusão, e incluindo apenas doentes com oclusão de grande vaso, é possível verificar que a maioria dos doentes sofreram oclusão arterial na circulação anterior. É possível ainda aferir que os doentes que sofrem AVC com oclusão arterial da circulação posterior apresentam valores de NIHSS mais reduzidos que os doentes com AVC da circulação

anterior, concluindo assim que, neste último, os doentes entraram no SU com maiores défices neurológicos e com sinais de AVC de maior gravidade.

Os achados em imagem revelaram existir uma diferença significativa em relação à ocorrência de AVC cortical ou subcortical, sendo que doentes com obstrução de vaso da circulação anterior revelaram ter uma maior incidência de enfarte na região cortical do que doentes com AVC da circulação posterior.

5. Discussão

Após uma análise dos dados dos doentes incluídos neste estudo, é possível verificar um conjunto de aspectos clínicos característicos nos doentes desta amostra. Se um doente com clínica compatível com AVC isquêmico não tem uma causa plausível para este evento cerebrovascular, mesmo após um estudo etiológico primário, deve-se colocar a possibilidade de estarmos perante um AVC criptogénico associado a um Forâmen Oval patente.

Estes doentes, para além de não ser identificável uma causa plausível para o evento cerebrovascular, apresentam, geralmente, uma idade jovem, que, neste estudo, rondou os 56 anos. Segundo a “Global Stroke Fact Sheet 2022”, 42% de todos os AVC isquémicos em cada ano ocorrem em pessoas com mais de 70 anos e cerca de 11% de todos os AVC isquémicos ocorrem em jovens até aos 49 anos (22). Na amostra em estudo, dos AVC isquémicos criptogénicos com diagnóstico concomitante de FOP, 40% dos doentes têm menos de 49 anos. Assim, conclui-se que a amostra em estudo apresenta idades mais jovens que a média de idades em que geralmente ocorre AVC isquémico, de todas as causas, a nível mundial.

Os fatores de risco cardiovasculares considerados neste estudo não apresentam uma relação significativa com a ocorrência de AVC em doentes com FOP associado, a não ser a existência de hipertensão, e uma tendência para os hábitos alcoólicos e tabágicos verificados na amostra em estudo, que são mais prevalentes no grupo com RoPE menor ou igual a 6. Assim, um doente com maior probabilidade de ter como fator causal de AVC o Forâmen Oval patente, não apresenta tipicamente hipertensão nem hábitos alcoólicos ou tabágicos como comorbilidades, ao contrário dos restantes doentes em que o FOP é muito provavelmente apenas um achado incidental e não uma causa do evento cerebrovascular. Assim, é corroborada a hipótese já apresentada em diversos estudos de que doentes que sofrem AVC isquémico criptogénico associado a FOP apresentam menos comorbilidades ou fatores de risco cardiovasculares tradicionais (23, 24).

Em contexto de SU, estes pacientes apresentam um NIHSS não muito elevado, correspondendo, geralmente, a sinais e sintomas de AVC *minor*. No entanto, se forem doentes com fator causal atribuível ao FOP, ou seja, com valores de RoPE maiores de 6, os valores de NIHSS verificados na chegada ao SU são tendencialmente maiores, correspondendo a sinais e sintomas de AVC moderado. A bibliografia atual revela que AVC associado a FOP geralmente apresenta valores de NIHSS mais reduzidos,

correspondentes a disfunção neurológica mais ligeira, possivelmente por se apresentar em doentes mais jovens, com menos comorbilidades e menor risco cardiovascular (25).

Quanto aos achados laboratoriais, é provável que estes doentes apresentem valores de D-dímeros elevados, revelando um estado de pró-coagulabilidade, no entanto os valores de fibrinogénio geralmente encontram-se dentro dos intervalos normais. Ainda assim, é possível verificar uma tendência nos doentes com *scores* de RoPE mais elevados, em que os mesmos apresentam valores de fibrinogénio mais elevados do que doentes com valores de RoPE mais reduzidos.

Após a realização de TC-CE no SU, e avaliado o *score* de ASPECTS (se aplicável), o mais provável de ser observado será um exame sem alterações ou com alterações pouco significativas, ou seja, a probabilidade de obter um ASPECTS entre 7 e 10 é elevada. Estes doentes apresentam, na sua maioria, enfartes corticais em imagem e existe uma probabilidade importante de serem identificadas, nestes doentes, lesões isquémicas subagudas ou crónicas, correspondendo a acidentes vasculares cerebrais prévios. Quanto ao território arterial mais afetado, o da Artéria Cerebral Média foi a mais observada nesta amostra, com quase metade dos doentes estudados apresentando lesões na área correspondente à ACM. Avaliando o local de oclusão arterial mais frequentemente afetado, o atingimento da circulação anterior foi o mais prevalente nesta amostra. Investigação atual tem demonstrado dados inconsistentes em relação a este tema, uma vez que estudos revelam que o tamanho do *shunt* não tem qualquer significado no local ou tamanho da lesão cerebral com isquemia (26), enquanto outros estudos demonstram que FOP com dimensões maiores estão mais associados a enfartes cerebrais corticais e mais extensos (27). Assim, este estudo demonstra que não existem fatores patognomónicos de ocorrência de AVC associado a fenómenos de embolismo paradoxal por presença de FOP e, assim, serve como complemento à informação atual existente.

Verificando a evolução clínica destes doentes, foi possível aferir que a maioria, quando chegou ao SU, não foi candidato a realizar tratamento fibrinolítico nem a submeter-se a trombectomia, uma vez que o tempo de evolução desde o início dos sintomas já era, numa grande maioria de doentes, de dias. Dada a atipicidade destes casos, uma vez que os sinais e sintomas característicos de evento cerebrovascular estavam, muitas vezes, ausentes nestes doentes, e o facto de estes indivíduos não apresentarem os habituais fatores de risco cardiovasculares e comorbilidades, para além de, na sua grande maioria, serem pessoas com idades jovens, a não identificação imediata da ocorrência de AVC acabou por ser prevalente nesta amostra, o que contribuiu para o aumento do

tempo desde o início do estabelecimento dos sintomas até ao diagnóstico e, assim, para a não realização de tratamento fibrinolítico ou trombectomia.

Quando foram avaliados nas consultas de seguimento, aos 6 meses, estes doentes apresentaram, maioritariamente, um *score* de mRS indicativo de *outcome* favorável. 80% da amostra apresentou um mRS de 0 ou 1, que indica que, após os 6 meses, estes doentes apresentaram-se com uma funcionalidade igual à anterior ao AVC ou com um défice pouco significativo que em nada afeta o quotidiano dos mesmos.

O facto de, na avaliação do NIHSS, ter sido mais comum a atribuição de AVC *minor* a moderado e na avaliação do mRS o *outcome* mais obtido ter sido favorável deve-se, possivelmente, à idade média verificada nesta amostra, uma vez que estes doentes são tendencialmente mais jovens e apresentam menos comorbilidades e fatores de risco cardiovasculares que o típico doente vítima de AVC isquémico por outras causas. Assim, conclui-se que o AVC associado a FOP é, normalmente, um AVC com menor gravidade (25).

Quando avaliados os parâmetros ecocardiográficos, é verificada uma diferença significativa entre os dois grupos em estudo: nos doentes com valores de RoPE mais baixo, ou seja, em que a presença de FOP poderá ser um achado acidental e não ser a causa do AVC ocorrido, os doentes apresentam diâmetros da aurícula esquerda maiores quando comparados com os dados dos doentes com RoPE mais elevados. Esta diferença poderá se dever ao facto de aurículas maiores, com alguma dilatação, serem mais predispostas à ocorrência de tromboembolismos, devido à disfunção contrátil das paredes auriculares, ou a fenómenos de estase sanguínea (28).

No ecocardiograma transesofágico foi verificado que a maioria dos doentes apresentam *shunts* de gravidade moderada a grave, sendo a maioria unidirecionais e no sentido direita-esquerda, aquando da manobra de Valsalva. Porém, foi escasso o registo de medidas de dimensões do FOP nos relatórios ecocardiográficos devido a pobres manobras de Valsalva realizadas e, assim, à dificuldade aumentada para a realização da medição dos forâmens. Sendo um exame realizado sob sedação, os doentes apresentam dificuldade na realização desta manobra, dificultando, por isso, a aferência de dados mais concretos e específicos.

Nenhum destes doentes em estudo morreu durante o internamento ou após 1 mês desde a data de alta, o que também é um bom indicador de *outcome*.

Durante as consultas de *follow-up* destes doentes e após diagnóstico de FOP na EcoTE, a maioria foi proposta a encerramento percutâneo do Forâmen Oval, tendo sido excluídos deste tratamento os doentes mais velhos, com mais e maiores

comorbilidades, com tamanho e complexidade do FOP reduzidos ou, ainda, que faltaram às consultas de seguimento e foi perdido contacto.

Quando avaliado o tratamento do FOP, foi verificada uma tendência para a existência de uma relação estatisticamente significativa entre o valor de RoPE e o tipo de tratamento. Assim, esta investigação apoia a bibliografia existente, evidenciando a importância da adoção deste *score* para a utilização em meio clínico, para o apoio do estudo dos doentes, para a investigação dos fatores causais dos AVC criptogénicos e para a decisão de tratamento mais indicado para cada paciente.

O tratamento médico realizado pelos doentes não candidatos a encerramento percutâneo do FOP consistiu na realização crónica de anticoagulação, recorrendo aos novos anticoagulantes orais (Edoxabano). Nos doentes não candidatos a encerramento percutâneo (devido a idade e/ou comorbilidades) e com presença de *shunt* pequeno e também em doentes com elevado risco hemorrágico, estabeleceu-se a prescrição de anti-agregação com Aspirina.

Na maioria dos doentes que foram submetidos a encerramento do FOP, foi utilizada a prótese “Cardia Ultrasept PFO occluder”, com bons resultados no *follow-up*, ou seja, sem registos de complicações ou *leaks* peri-protésicos nos exames ecocardiográficos realizados no período pós-intervenção. No período pós-encerramento, os doentes tinham alta com prescrição de dupla anti-agregação, tendo indicação para realização de Clopidogrel durante apenas 3 meses e Aspirina cronicamente.

Da amostra em estudo, apenas 6% dos doentes tiveram recorrência do AVC, tendo sido doentes que ficaram com tratamento medicamentoso e que não foram submetidos a encerramento percutâneo do FOP.

Foi ainda verificado, na análise inferencial, que doentes que sofrem AVC da circulação anterior chegam ao SU com valores de NIHSS mais elevados, ou seja, com sinais e sintomas indicativos de lesão isquémica mais grave, que os doentes com AVC da circulação posterior. Também é possível aferir a elevada prevalência de enfartes corticais em doentes com AVC na circulação anterior, quando comparada com a prevalência dos mesmos em doentes com AVC na circulação posterior.

5.1. Limitações do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações, tais como o viés que poderá ter existido na exclusão de doentes que entrariam nesta amostra, mas que não foram submetidos a Ecocardiograma Transesofágico por intolerância à realização do exame, disfagia, diminuição de consciência ou afasia.

Outra causa para possíveis vieses na elaboração da amostra passa pela visualização do FOP durante o exame ecocardiográfico, que depende do técnico que realiza a técnica. Assim, sendo o diagnóstico de FOP algo difícil, o mesmo fica dependente da experiência e qualidade do técnico de ecocardiograma.

Outra limitação do estudo passa pelo facto de ser um estudo retrospectivo, com uma janela temporal relativamente curta e com um tamanho de amostra reduzido. Sendo um estudo retrospectivo, dependente da análise de processos clínicos, outra limitação foi a ausência de informação clínica que seria útil para o estudo.

A ausência de comparação com um grupo-controlo também constitui uma limitação neste estudo.

6. Conclusões

Neste estudo é possível verificar que o perfil típico de um doente com ocorrência de AVC isquémico criptogénico associado a FOP corresponde a um indivíduo do sexo feminino, com cerca de 56 anos, sem comorbilidades ou então com hipertensão ou dislipidemia. No SU, apresenta sinais típicos de AVC *minor* a moderado, com valores de NIHSS reduzidos, e nas análises laboratoriais apresenta valores de D-dímeros elevados. Quando avaliado o TC-CE realizado ainda no SU, apresenta ASPECTS (se aplicável) com poucas ou nenhuma alteração. Se for verificável a presença de região com enfarte, a mesma encontra-se na região cortical cerebral e é também provável a presença de estigmas de lesões isquémicas antigas. Relativamente ao território arterial afetado de lesão aguda, o mais provável é que seja um enfarte da circulação anterior, com possibilidade de envolvimento da Artéria Cerebral Média.

Relativamente à evolução clínica, nas consultas de seguimento, aos 6 meses, apresenta-se com um *outcome* favorável, com mRS atribuído entre 0 e 1, correspondendo a funcionalidade sem alterações ou com défice ligeiro. Assim, estes doentes apresentam Acidentes Vasculares Cerebrais com poucos fatores de gravidade e com *outcomes* bastante favoráveis.

Relativamente às inferências realizadas nesta investigação, é de salientar a importância da utilização do *score* de RoPE, que calcula a probabilidade de existência de fenómenos de embolismo paradoxal atribuíveis à presença de FOP como causa de AVC nestes doentes, e que acaba por se revelar eficaz, uma vez que é possível estabelecer uma associação entre o valor de RoPE atribuído a estes doentes e o tratamento de FOP indicado para cada um. Assim, apenas com a utilização de um *score*, é possível associar a ocorrência de AVC à presença de Forâmen Ovale patente, mesmo antes da realização de estudos ecocardiográficos e obter mais um apoio na decisão terapêutica e abordagem destes doentes.

7. Referências Bibliográficas

1. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005;112(7):1063-72.
2. Teshome MK, Najib K, Nwagbara CC, Akinseye OA, Ibebuogu UN. Patent Foramen Ovale: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(2):100392.
3. Aslam F, Shirani J, Haque AA. Patent foramen ovale: assessment, clinical significance and therapeutic options. *South Med J*. 2006;99(12):1367-72.
4. Khani M, Bayat F, Rohani A, Pishgahi M. Paradoxical Embolism in a Patient with Patent Foramen Ovale; a Case Report. *Emerg (Tehran)*. 2018;6(1):e50.
5. Sun YP, Homma S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circ J*. 2016;80(8):1665-73.
6. Thaler DE, Saver JL. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(6):537-44.
7. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018;38(2):208-11.
8. Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *Eur J Neurol*. 2015;22(4):618-23.
9. Chun K-J. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke. *Korean Circulation Journal*. 2008;38:631.
10. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, 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*. 1993;24(1):35-41.
11. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318(18):1148-52.
12. Hayashida K, Fukuchi K, Inubushi M, Fukushima K, Imakita S, Kimura K. Embolic distribution through patent foramen ovale demonstrated by (99m)Tc-MAA brain SPECT after Valsalva radionuclide venography. *J Nucl Med*. 2001;42(6):859-63.
13. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020;48(11):1654-63.
14. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
15. Abdelghani M, El-Shedoudy SAO, Nassif M, Bouma BJ, de Winter RJ. Management of Patients with Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: An Update. *Cardiology*. 2019;143(1):62-72.

16. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty GW, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med.* 2004;164(9):950-6.
17. Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy for Cryptogenic Ischemic Stroke: A Topical Review. *Stroke.* 2018;49(6):1541-8.
18. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014;60(1):61.
19. Kim YD, Song D, Nam HS, Lee K, Yoo J, Hong GR, et al. D-dimer for prediction of long-term outcome in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Thromb Haemost.* 2015;114(3):614-22.
20. Xu J, Sun Y, Gong D, Fan Y. Utility of fibrinogen level for predicting survival and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: A meta-analysis. *Curr Med Chem.* 2022.
21. Wolfe CD, Taub NA, Woodrow EJ, Burney PG. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. *Stroke.* 1991;22(10):1242-4.
22. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke.* 2022;17(1):18-29.
23. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001;345(24):1740-6.
24. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke.* 2002;33(3):706-11.
25. Abe K, Hasegawa F, Nakajima R, Fukui H, Shimada M, Miyazaki T, et al. Severity by National Institute of Health Stroke Scale Score and Clinical Features of Stroke Patients with Patent Foramen Ovale Stroke and Atrial Fibrillation. *J Clin Med.* 2021;10(2).
26. Akhondi A, Gevorgyan R, Tseng CH, Slavin L, Dao C, Liebeskind DS, et al. The association of patent foramen ovale morphology and stroke size in patients with paradoxical embolism. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):506-10.
27. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, Gan R, Chen X, Liguori C, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke.* 1998;29(5):944-8.

28. Rigatelli G, Zuin M, Adami A, Aggio S, Lanza D, d'Elia K, et al. Left atrial enlargement as a marker of significant high-risk patent foramen ovale. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(11):2049-56.

8. Anexos

Anexo 1 – *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*

TABLE 1. TOAST Classification of Subtypes of Acute Ischemic Stroke

Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)*

Cardioembolism (high-risk/medium-risk)*

Small-vessel occlusion (lacune)*

Stroke of other determined etiology*

Stroke of undetermined etiology

a. Two or more causes identified

b. Negative evaluation

c. Incomplete evaluation


TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

*Possible or probable depending on results of ancillary studies.


Anexo 2 – *Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)*

| Patient Characteristic | Points |
|-----------------------------|--------|
| No history of hypertension | +1 |
| No history of diabetes | +1 |
| No history of stroke or TIA | +1 |
| Nonsmoker | +1 |
| Cortical infarct on imaging | +1 |
| Age (y) | |
| 18-29 | +5 |
| 30-39 | +4 |
| 40-49 | +3 |
| 50-59 | +2 |
| 69-69 | +1 |
| ≥ 70 | +0 |
| Total RoPE score | 0-10 |

Anexo 3 – Parecer da Comissão de Ética e Autorização do RAI e EPD

| | | | |
|--|----------------------------|--|------------|
|  Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. <small>Cova da Beira</small> | IMPRESSO | Parecer da Comissão de Ética para a Saúde | |
| | Código: CHUCB.IMP.COMET.01 | Edição: 5 | Revisão: 1 |

| | |
|---|-------------------------|
| Parecer nº: 28/2022 | Data: 2022/06/03 |
| Assunto: Estudo nº 20/2022 – “ Relação entre Forâmen Ovale patente e ocorrência de AVC Isquémico “ | |

| | |
|---|---|
| <p>Membros da CE do CHUCB:</p> <p>Prof. Doutor Manuel Passos Morgado (Presidente, Farmacêutico)</p> <p>Dra. Ana Paula Torgal Carreira (Vice-Presidente, Assistente Social)</p> <p>Dr. Luís Manuel Ribeiro (Médico)</p> <p>Enf. Maria Gabriela Ramalhinho (Enfermeira)</p> <p>Dra. Maria Teresa Bordalo Santos (Psicóloga)</p> <p>Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro (Jurista)</p> <p>Dr. António Luciano Costa (Teólogo)</p> | <p>Exma. Senhora Investigadora: Raquel Sofia Ribeiro Pereira</p> <p>A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2022/06/03 deliberou emitir parecer relativamente à realização do Estudo nº 20/2022 – “ Relação entre Forâmen Ovale patente e ocorrência de AVC Isquémico “</p> <p>Membros da CES do CHUCB presentes:</p> <p>Prof. Doutor Manuel Passos Morgado Dra. Ana Paula Torgal Carreira Dra. Maria Teresa Bordalo Santos Dr. Luís Manuel Ribeiro Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro Dr. António Luciano Costa</p> <p>Parecer:</p> <p>Apreciado o projeto do estudo e os requisitos adicionais respondidos, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização.</p> <p>Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.</p> <p>A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Exmo. Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.</p> <p style="text-align: center;">O Presidente da Comissão de Ética do CHUCB</p> <p style="text-align: center;">  (Prof. Doutor Manuel Passos Morgado) </p> |
|---|---|



Relação entre Forâmen Ovale patente e ocorrência de AVC Isquémico



Considerando, no âmbito do estudo nº **20/2022** “Relação entre Foramen Ovale Patente e ocorrência de AVC Isquémico” que:

- Existe todo um processo adjacente a este pedido, que deu entrada no Serviço de Investigação, Epidemiologia e Saúde Pública – Gabinete de Investigação e Inovação, e que obteve os pareceres favoráveis do Coordenador deste Gabinete, do Diretor de Serviço envolvido e da respetiva Comissão de Ética, nos termos da Lei da Investigação Clínica (Lei 21/2014) e do Regulamento e Procedimentos deste Centro de Investigação;
- Os intervenientes no processo estão abrangidos pelo sigilo profissional ou assinaram declaração de confidencialidade;
- Os intervenientes no processo comprometem-se a destruir os dados recolhidos após a conclusão do estudo;
- O interesse público revelado pelo presente estudo.

Foram verificadas as condições acima descritas autorizando-se a realização do estudo e solicitando-se ao **Serviço de Gestão de Produção e Apoio ao Planeamento – GEPI** que forneça a lista de doentes internados na Unidade de AVC do CHUCB com diagnóstico de AVC isquémico criptogénico associado a Forâmen Ovale patente, diagnosticado na realização de Ecocardiograma, desde o início de funcionamento da Unidade de AVC até ao momento, ao Prof. Doutor Francisco José Alvarez Perez, médico a exercer no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira.

Data: 09/06/2022

EPD

RAI

Dra. Rosa Ballesteros

Responsável pelo Acesso à Informação
CHUCB, E.P.E.



Centro Hospitalar Cova da Beira
Hospital Pêro da Covilhã | Alameda Pêro da Covilhã, 6200-251 Covilhã, PORTUGAL | TEL + 351 275 33 00 00 FAX + 351 275 33 00 01
Hospital do Fundão | Av. Adolfo Portela, 6230-288 Fundão, PORTUGAL | TEL + 351 275 33 00 00 FAX + 351 275 751 257
E-MAIL administracao@chcbeira.min-saude.pt www.chcbeira.pt

1/2

CHCB.IMP.CHCB.200

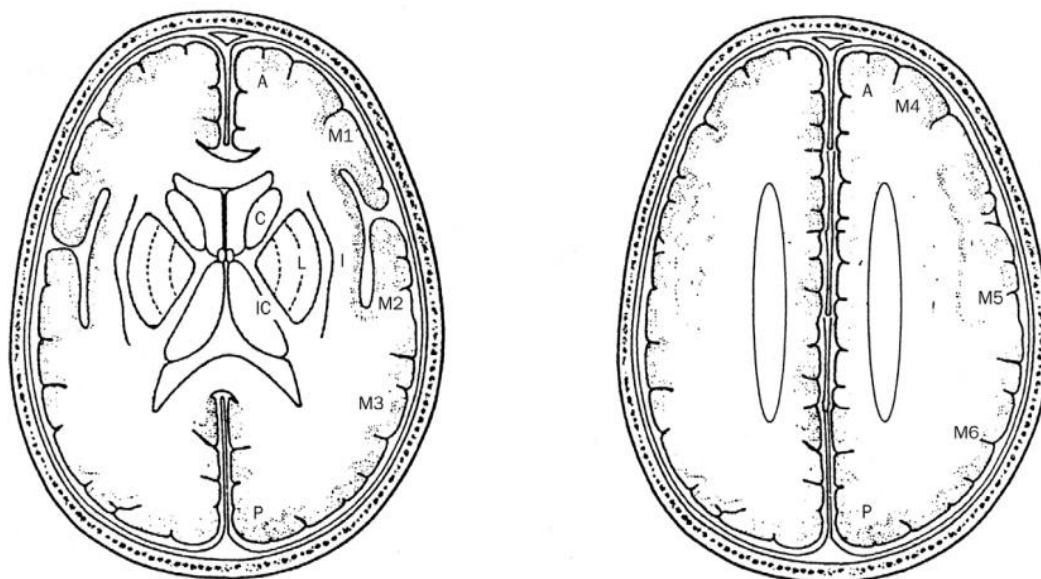
Ed.1

Rev.1

Anexo 4 – *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*

| | |
|---|--|
| 1a—Level of consciousness | 0 = Alert; keenly responsive 1 = Not alert, but arousable by minor stimulation 2 = Not alert; requires repeated stimulation 3 = Unresponsive or responds only with reflex |
| 1b—Level of consciousness questions: What is your age? What is the month? | 0 = Answers two questions correctly 1 = Answers one question correctly 2 = Answers neither questions correctly |
| 1c—Level of consciousness commands: Open and close your eyes Grip and release your hand | 0 = Performs both tasks correctly 1 = Performs one task correctly 2 = Performs neither task correctly |
| 2—Best gaze | 0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation |
| 3—Visual | 0 = No visual lost 1 = Partial hemianopia 2 = Complete hemianopia 3 = Bilateral hemianopia |
| 4—Facial palsy | 0 = Normal symmetric movements 1 = Minor paralysis 2 = Partial paralysis 3 = Complete paralysis of one or both sides |
| 5—Motor arm Left arm Right arm | 0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement |
| 6—Motor leg Left leg Right leg | 0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement |
| 7—Limb ataxia | 0 = Absent 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs |
| 8—Sensory | 0 = Normal; no sensory loss 1 = Mild-to-moderate sensory loss 2 = Severe-to-total sensory loss |
| 9—Best language | 0 = No aphasia; normal 1 = Mild-to-moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute; global aphasia |
| 10—Dysarthria | 0 = Normal 1 = Mild-to-moderate dysarthria 2 = Severe dysarthria |
| 11—Extinction and inattention | 0 = No abnormality 1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention 2 = Profound hemi-inattention or extinction |
| Score = 0–42 | |

Anexo 5 – *Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS)*



A=anterior circulation; P=posterior circulation; C=caudate; L=lentiform; IC=internal capsule; I=insular ribbon; MCA=middle cerebral artery; M1=anterior MCA cortex; M2=MCA cortex lateral to insular ribbon; M3=posterior MCA cortex; M4, M5, and M6 are anterior, lateral, and posterior MCA territories immediately superior to M1, M2, and M3, rostral to basal ganglia. Subcortical structures are allotted 3 points (C, L, and IC). MCA cortex is allotted 7 points (insular cortex, M1, M2, M3, M4, M5, and M6).

Anexo 6 – *The modified Rankin Scale (mRS)*

| Score | Description |
|-------|---|
| 0 | No symptoms |
| 1 | No significant disability. Able to carry out all usual activities, despite some symptoms |
| 2 | Slight disability. Able to look after own affairs without assistance, but unable to carry out all previous activities |
| 3 | Moderate disability. Requires some help, but able to walk unassisted |
| 4 | Moderately severe disability. Unable to attend to own bodily needs without assistance, or unable to walk unassisted |
| 5 | Severe disability. Requires constant nursing care and attention, bedridden, incontinent |
| 6 | Dead |