
Rede SARAHA de Hospitais de Reabilitação
Centro SARAHA de Formação e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

**ALTERAÇÕES DO SEPTO INTERATRIAL E ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO EM ADULTOS
JOVENS**

Aluno: Edson Marcio Negrão
Orientador: Paulo Sergio S. Beraldo

Brasília

2006



Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação

Centro SARAH de Formação e Pesquisa

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

ALTERAÇÕES DO SEPTO INTERATRIAL E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO EM ADULTOS JOVENS

Dissertação apresentada ao Centro SARAH de Formação e Pesquisa da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Aluno: Edson Marcio Negrão

Orientador: Paulo Sergio Siebra Beraldo

Brasília

2006

Negrão, Edson M.

Alterações do Septo Interatrial e Acidente Vascular Cerebral isquêmico em Adultos Jovens / Edson M. Negrão.
-Brasília, 2006.

Número de páginas: 55

Orientador: Paulo Sérgio Siebra Beraldo

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação/Centro SARAH de Formação e Pesquisa, 2006.

1. Forame oval. 2.acidente cerebrovascular. 3.ecocardiografia transesofageana.



Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação

Centro SARAH de Formação e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação
Mestrado em Ciências da Reabilitação

ATA DE NÚMERO 25 (VINTE E CINCO) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGÜIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELO ALUNO **EDSON MÁRCIO NEGRÃO**, PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO – ESPECIALIDADE: MEDICINA.

Aos dezanove dias do mês de abril do ano de dois mil e seis, realizou-se, no Auditório C do Edifício Sede da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação - Brasília, a sessão pública para apresentação da defesa de Dissertação "**Alterações do septo interatrial e acidente vascular cerebral isquêmico em adultos jovens**", do aluno **Edson Márcio Negrão**. A Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores: Márcia Bueno Castier, professora convidada, Doutora em Cardiologia pela Universidade de São Paulo - USP; Dr. Francisco Javier Carod Artal, Membro do Corpo Docente Permanente do Centro SARAH de Formação e Pesquisa e Dr. Paulo Sérgio Siebra Beraldo, orientador, que presidiu a sessão. Os trabalhos iniciaram-se às doze horas e trinta minutos, com apresentação da Dissertação feita pelo mestrando. Em seguida, o candidato foi argüido publicamente pelos membros da Banca Examinadora, que discutiram os aspectos de forma e conteúdo relativos ao tema da Dissertação. Ao final, a Dissertação defendida foi considerada aprovada, fazendo o aluno **Edson Márcio Negrão** jus ao título de Mestre em Ciências da Reabilitação - Medicina. Nada mais havendo a tratar, eu, Denise Mafra, Supervisora do Programa de Pós-Graduação do Centro SARAH de Formação e Pesquisa da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação e secretária desta sessão, lavrei a presente Ata que, depois de lida e aprovada, será assinada por mim e pelos membros da Banca Examinadora. Brasília, 19 de abril de 2006.

Denise Mafra

Denise Mafra
Supervisora do Programa de Pós-Graduação

Marcia Bueno Castier

Márcia Bueno Castier
Doutora em Cardiologia - USP

Francisco Javier Carod Artal

Dr. Francisco Javier Carod Artal
Membro do Corpo Docente Permanente

Paulo Sérgio Siebra Beraldo

Dr. Paulo Sérgio Siebra Beraldo
Membro do Corpo Docente Permanente

Resumo

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é uma das principais causas de morbimortalidade na população mundial e brasileira. Apesar de extensa investigação, em torno de 40% das vezes sua etiologia não é esclarecida, sendo então denominado criptogênico. A percentagem de AVCI criptogênico costuma ser ainda maior na população jovem.

Nas últimas duas décadas tem se atribuído à embolia paradoxal, cujo principal exemplo é o forame oval patente (FOP), uma parcela significativa desses casos ditos criptogênicos. A associação estatística FOP x AVCI criptogênico já está amplamente documentada na literatura internacional. No entanto a relação de causalidade não se encontra bem estabelecida.

Nas duas primeiras investigações que se seguem, através de delineamentos transversais, mostramos, pela primeira vez em nosso país, a importante relação estatística entre FOP e AVCI criptogênico em uma população considerada jovem. Que seja do nosso conhecimento, essas foram as maiores casuísticas já publicadas em nosso meio.

No terceiro estudo, com técnicas multivariadas, pudemos demonstrar que o FOP não é apenas uma variável confundidora, quando relacionado ao AVCI criptogênico no paciente com menos de 45 anos. Por fim, utilizando os conhecidos critérios de causalidade, demonstramos que a relação causal entre o FOP e o AVCI criptogênico em jovens é altamente provável.

Abstract

Ischemic stroke is one of the most important causes of morbimortality in the world and in Brazil. Even when a properly search for is done, in 40% of cases etiology is not discovered. These cases are named cryptogenic strokes. Cryptogenic strokes are more prevalent in young people.

In the last two decades paradoxical embolism, which patent foramen ovale (PFO) is the main example, have been supposed guilty for a significant number of cases known as cryptogenic strokes. Although there are a great number of studies published where a statistical association between PFO and cryptogenic stroke was confirmed, a causality relation was not well established.

In the two transversal studies following we could show, for the first time in our country, an important statistical relationship between PFO and ischemic stroke in young people. To the best of our knowledge these were the biggest studies published in our country. In the third article a multivariable technique were used. In that study we were able to show that PFO is not only a confounder variable in the context of an ischemic stroke in people less than 45 years old. At last, taking into account the causalities criteria, we could demonstrate that a causal relationship between PFO and cryptogenic stroke is very likely.

Sumário

INTRODUÇÃO	8
MATERIAL PUBLICADO NO <i>ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA</i>.....	10
RESUMO	10
ABSTRACT.....	11
INTRODUÇÃO.....	12
CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	17
DISCUSSÃO.....	19
REFERÊNCIAS.....	24
TABELAS E FIGURAS.....	26
MATERIAL PUBLICADO NA <i>REVISTA BRASILEIRA DE ECOCARDIOGRAFIA</i>	30
RESUMO	30
INTRODUÇÃO.....	31
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	32
RESULTADOS.....	35
CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS.....	39
TABELA E FIGURAS.....	41
ANÁLISE MULTIVARIADA.....	44
METODOLOGIA.....	44
<i>Seleção das variáveis</i>	44
<i>Regressão logística</i>	45
RESULTADOS.....	45
DISCUSSÃO.....	46
TABELAS E FIGURAS.....	50
REFERÊNCIAS.....	53
COMENTÁRIOS FINAIS.....	55
TABELAS.....	57
REFERÊNCIAS.....	59

Introdução

Segundo dados do DATASUS,¹ no Brasil o acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de óbito e a principal de morbidade. Em 2003 foram admitidos na Rede SARAHA 1.926 pacientes com acidente vascular cerebral, dos quais cerca de 80% foram eventos isquêmicos (Centro Nacional de Controle de Qualidade, Rede SARAHA).

A definição etiológica desses casos reveste-se de especial importância, primariamente pelo interesse na saúde pública, com vista à prevenção primária. Da mesma forma, do ponto de vista assistencial, a prevenção secundária deve ser destacada, considerando a característica de recorrência da doença, prognóstico e a disponibilidade de tratamento para muitas das causas.

Por esses motivos, a Rede SARAHA sempre perseguiu, de forma sistemática, o diagnóstico etiológico desses pacientes, com exaustiva investigação laboratorial e de imagem. Essa investigação é considerada de excelência, mesmo quando comparada a importantes centros internacionais. Apesar de todo esse esforço investigativo, em torno de 40% das vezes, com pequenas variações entre os estudos e a casuística da Rede Sarah, a causa do AVC não é definida. De acordo com diversas publicações, nas duas últimas décadas, têm se atribuído às alterações do septo interatrial, notadamente o forame oval patente (FOP), um papel etiológico importante na gênese desses eventos isquêmicos, principalmente em jovens. Dentro desse contexto, destacam-se a ecocardiografia transesofágica e o Doppler transcraniano, os principais exames que, de forma complementar, são capazes de detectar shunts direito-esquerdo como possível causador de uma isquemia cerebral. Porém, num evidente descompasso com a literatura internacional, nos deparamos com uma total falta de estudos publicados a esse respeito no nosso meio. Mesmo não

¹ Ministério da Saúde. Anuário Estatístico de Saúde no Brasil. 2001.

sendo o acidente vascular cerebral isquêmico um evento muito freqüente na população dita jovem, a Rede SARA, por ser um centro referência nacional, concentra um grande número desses casos.

Tendo essas considerações como pano de fundo e, aproveitando que no período de avaliação da presente casuística fui o único ecocardiografista da Rede SARA, coletei e organizei os dados referentes a esses casos, como base para meu material de pesquisa junto ao Centro SARA de Formação e Pesquisa, Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Reabilitação, objetivando investigar três aspectos sobre o tema: estabelecimento da relação causal FOP x AVCI; validade diagnóstica do Doppler transcraniano; associação entre os fatores de risco e tipo de AVCI (criptogênico ou não). Os dois primeiros objetivos foram cumpridos e materializados no material de Qualificação, que foram enviados e aceitos para publicação em periódicos de interesse (*Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:1047-1053 e *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 2006;19:15-19). A última etapa consiste numa análise multivariada que está sendo incorporada no presente documento, fechando, assim, o ciclo investigativo que, ao nosso ver, trouxe importante contribuição para o tema, particularmente em nosso meio.

Material publicado no *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*

Resumo

Objetivo: Avaliar a frequência de forame oval patente (FOP) em pacientes com acidente cerebrovascular isquêmico (AVCI) criptogênico ou de causa definida, investigados com *Doppler* transcraniano (DTC) e ecocardiograma transesofágico. Paralelamente, examinar a validade diagnóstica do primeiro, comparado ao segundo método. Método: Retrospectivamente, foram estudados 124 pacientes (< 51 anos), vítimas de AVCI, submetidos a *Doppler* transcraniano e ou ecocardiograma transesofágico. Os pacientes foram classificados em dois grupos: com ou sem AVCI criptogênico. Resultados: Encontramos uma importante associação entre AVCI criptogênico e FOP (razão de chance de 4,3; IC95% 1,7 -10,7). Foram diagnosticados apenas 5 casos de aneurisma do septo interatrial entre aqueles com FOP, todos classificados como AVCI criptogênico. Tanto a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivo e negativo exibiram valores superiores a 85%, semelhantes, pelo menos com base nos intervalos de confiança. Conclusão: Constatamos, pela primeira vez em nosso meio, uma forte associação entre AVCI criptogênico e FOP. O DTC é um importante recurso diagnóstico nesse contexto, já que sua validade foi considerada muito boa, podendo ser útil no rastreamento de fontes emboligênicas, particularmente alterações do septo interatrial. Uma investigação minuciosa desses casos se impõe, notadamente pela perspectiva de fechamento do shunt intracardiaco.

Descritores: forame oval; defeitos do septo interatrial; acidente cerebrovascular; ecocardiografia transesofágica; ultra-sonografia Doppler transcranial.

Abstract

Objective: To verify the frequency of patent foramen ovale (PFO) among patients with ischemic stroke (cryptogenic or with a known cause) investigated by transcranial Doppler (TCD) and transesophageal echocardiography. Secondly, to determine the diagnostic validity of the former, compared with the later method. Method: Retrospectively, one hundred and twenty-four patients (<51 years old) with ischemic stroke were submitted to TCD and or transesophageal echocardiography. The patients were classified as cryptogenic stroke or not. Results: We could find an important association between cryptogenic ischemic stroke and PFO (odds ratio 4.3 – CI 95% 1.7 – 10.7). Only five cases of interatrial septal aneurysm were diagnosed among patients with PFO. Sensitivity, specificity and positive and negative predictive values exhibited values upper of 85%, equivalents, at least based on confidence intervals. Conclusion: We could determine, for the first time in our country, a strong association between cryptogenic ischemic stroke and PFO. The TCD is a valuable diagnostic resource in this context since its validity was considered excellent. A detailed investigation in these cases should always be done due to the possibility of PFO closure.

Key-words: patent foramen ovale; atrial heart septal defects, cerebrovascular accident, transesophageal echocardiography, transcranial Doppler.

Introdução

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) está dentre as principais causas de morbimortalidade em nosso país. Segundo dados do DATASUS, as doenças cerebrovasculares representam a principal causa de morte no Brasil.¹ Esse quadro torna-se mais significativo quando se instala em pacientes com menos de 60 anos, ainda economicamente ativos.

Estima-se que 15% dos casos de AVCI sejam cardioembólicos.² As principais causas são a fibrilação atrial não valvar, a disfunção ventricular esquerda e a doença cardíaca reumática.³ Nas duas últimas décadas, vem se destacando nesse contexto a embolia paradoxal.⁴ Alterações do septo interatrial, notadamente o forame oval patente (FOP), foram descritos como o principal exemplo desse mecanismo.⁴ Essa condição de risco assume maior importância em jovens, uma vez que a embolia paradoxal parece ser um dos principais mecanismos para a instalação do AVCI nessa faixa etária.⁴ Deve-se considerar também o risco de um segundo episódio isquêmico e a disponibilidade de tratamento para essa condição.⁵ Quando o AVCI é considerado criptogênico a associação com FOP é ainda maior.⁴ Atualmente, considera-se como padrão-ouro para o diagnóstico e avaliação do FOP o ecocardiograma transesofágico, associado ao teste de bolhas,⁶ embora o *Doppler* transcraniano tem sido cada vez mais indicado como exame inicial na detecção de shunts direito-esquerdo.⁷

Na base de dados do MEDLINE e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), utilizando a combinação dos descritores na língua inglesa (e seus correspondentes em português) *patent foramen ovale, transesophageal echocardiography, stroke, embolism e Brazil*, até junho de 2005, há registro de apenas dois artigos nacionais abordando esse tema, porém com enfoque na utilidade da ecocardiografia transesofágica na avaliação de fonte

emboligênica no AVCI⁸ e na experiência com fechamento percutâneo da comunicação interatrial e FOP, independente da presença de AVCI.⁹

O presente estudo tem por objetivo comparar a frequência de alterações do septo interatrial, em pacientes com até 51 anos de idade, vítimas de AVCI ou ataque isquêmico transitório (AIT). Secundariamente, também buscamos determinar, no nosso meio, a utilidade do *Doppler* transcraniano na investigação de fontes emboligênicas nesses casos.

Casuística, material e métodos

Entre maio de 2003 e junho de 2004, como critério de inclusão no presente estudo, todos os pacientes consecutivos com AVCI ou AIT, diagnosticados até os 51 anos de idade, admitidos nas unidades de Brasília, São Luís, Salvador e Fortaleza, integrantes da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, foram considerados. Para definição etiológica, além da avaliação clínica e neurológica, todos os pacientes seguiram o mesmo protocolo, que constou dos seguintes exames: hematológicos básicos, dosagem de homocisteína sérica, pesquisa de trombofilias (Tabela 1, pág. 46) e colagenoses, bem como sorologias para doença de Chagas e VDRL. Os exames de imagem incluíram, de forma isolada ou associada, conforme o caso, tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear e angioressonância de encéfalo, *Doppler* de artérias vertebrais e carótidas, ecocardiograma transtorácico e arteriografia cerebral. Os casos cuja essa avaliação foi considerada incompleta foram excluídos da presente análise.

Especificamente, com a finalidade de investigar a presença de shunt direito-esquerdo, todos os pacientes foram submetidos a ecocardiograma transesofágico e/ou *Doppler* transcraniano, ambos sensibilizados com o teste de bolhas. Para efeito do estudo de associação, pacientes que realizaram apenas o *Doppler* transcraniano, cujo teste de bolhas foi negativo, foram categorizados como não portadores de forame oval patente. Da mesma forma, ainda nesse contexto, foram excluídos dessa análise aqueles pacientes que apresentaram teste de bolhas positivo no *Doppler* transcraniano e não realizaram o ecocardiograma transesofágico, uma vez que não seria possível a confirmação e a definição da causa da positividade do teste de bolhas.

Para efeito do estudo de validação do DTC somente foram considerados aqueles pacientes submetidos também ao ecocardiograma transesofágico. A ordem desses exames não foi sistematizada, sendo que, na condução do segundo exame, não houve uma preocupação formal

em mascarar o examinador para o resultado do primeiro. Da mesma forma, não foi restringido aos examinadores o acesso ao prontuário dos pacientes, previamente a condução dos testes diagnósticos. O Comitê de Ética da Instituição avaliou e aprovou, sem restrições, a presente investigação.

Os ecocardiogramas foram realizados por um único examinador (EMN) que, periodicamente, visitava os hospitais da rede com essa finalidade. Os equipamentos de ecocardiografia utilizados foram da marca ATL, modelo HDI 5000, com sonda transesofágica multiplanar. No *Doppler* transcraniano os equipamentos utilizados foram da marca Pionner-Nicolet, modelo 530, e o exame foi realizado segundo técnica padrão.¹⁰ As imagens do ecocardiograma transesofágico foram armazenadas em VHS para posterior análise.

Aneurisma do septo interatrial foi definido como movimento do septo superior ou igual a 10 mm para qualquer um dos lados.⁵ O teste de bolhas, realizado tanto no ecocardiograma transesofágico como no *Doppler* transcraniano, foi padronizado da seguinte maneira: uma seringa com 9 ml de soro fisiológico era conectada a outra, por um sistema de três vias, contendo 1ml de ar; o conteúdo de ambas era misturado até obter-se uma solução homogênea que era então, rapidamente, injetada através de um acesso venoso calibroso no membro superior. O procedimento era conduzido com o paciente em repouso e associado à manobra de Valsalva. No ecocardiograma transesofágico o teste de bolhas foi definido como positivo quando eram visualizadas pelo menos três microbolhas no interior do átrio esquerdo, até o quinto ciclo cardíaco após a opacificação máxima do átrio direito. No caso de até 9 microbolhas no átrio esquerdo, o shunt foi considerado pequeno; moderado, entre 10 e 29 microbolhas; e importante, acima de 30 microbolhas.¹¹ Para efeito de análise, considerou-se o maior shunt observado, independentemente se espontâneo ou após manobra de Valsalva. No *Doppler* transcraniano o

teste foi considerado positivo quando era observado pelo menos um sinal hiperintenso precoce (até 10 segundos após a infusão das microbolhas).⁷

Os AVCI e os AIT foram classificados, do ponto de vista etiológico, por dois neurologistas, de forma independente, de acordo com os critérios de TOAST,¹² adaptados para este estudo (Tabela 1). No caso de discordância nessa classificação, a decisão final foi por consenso. Para efeito de análise, AVCI associado a trombofilia facilitadora de tromboembolismo venoso, na presença de FOP, foi considerado criptogênico.

O aplicativo estatístico utilizado para a análise das propriedades estáticas e dinâmicas do *Doppler* transcraniano foi o EpiInfo 6.04d. Para os testes de hipótese utilizamos o Mann-Whitney U (*StatView*, versão 5.0.1). A possibilidade de um erro do tipo I foi afastada adotando-se como nível de significância um $P < 0,05$. As variáveis contínuas são expressa na forma de média \pm desvio padrão.

Resultados

Inicialmente foram identificados 129 pacientes. Cinco foram excluídos da amostra: quatro por investigação incompleta e um por apresentar teste de bolhas positivo no *Doppler* transcraniano, mas não ter cooperado para a realização do ecocardiograma transesofágico, restando 124 pacientes para análise. Apenas quatro pacientes da presente série tiveram o diagnóstico de ataque isquêmico transitório, doravante considerados, para efeito de análise, dentro do grupo com AVCI. Do total de pacientes, houve um equilíbrio entre o número daqueles com AVCI não criptogênico e criptogênico, com uma relação de 1:1,13. Dentre aqueles com etiologia definida, houve uma distribuição muito semelhante entre os AVCI de origem aterosclerótica (grupo 1 de TOAST), cardioembólico (grupo 2) e com duas ou mais causas definidas (grupo 5), todos com cerca de 10% do total geral, para cada grupo. Tanto os pacientes classificados como criptogênico ou não, exibiram uma proporção indistinguível quanto ao sexo, porém com idade média superior no grupo não criptogênico ($P=0,017$). Ao contrário, o tempo médio pós AVCI foi maior naqueles classificados como criptogênicos ($P=0,0065$) (Tabela 2).

Realizaram ecocardiograma transesofágico e *Doppler* transcraniano 76 pacientes (61%), somente ecocardiograma transesofágico 23 (19%) e apenas o *Doppler* transcraniano 25 pacientes (20%). Estes pacientes não realizaram ecocardiograma transesofágico por não cooperarem na realização do exame.

Em 66 (53%) dos 124 casos, o AVCI foi considerado criptogênico. Dentre esses, as alterações do septo interatrial, notadamente o forame oval patente, foram diagnosticadas em 31 casos (47%). Nos 58 pacientes classificados como não criptogênico as mesmas alterações foram diagnosticadas em apenas 10 casos (17%), com uma razão de chance de 4,3 (IC95% 1,7 -10,7)

(Figura). Apenas dois casos de comunicação interatrial foram diagnosticados, um no grupo criptogênico e outro no grupo não criptogênico.

Aneurisma do septo interatrial esteve presente em apenas 4% dos pacientes (5/124), todos eles com forame oval patente. O shunt foi considerado moderado em um dos casos e importante nos outros quatro. Além disso, durante o exame, o shunt sempre esteve presente, independente da manobra de Valsalva. A média do diâmetro do forame oval na presença de aneurisma do septo interatrial foi de 5,2 mm ($\pm 1,2$), enquanto que na sua ausência foi de 3,6 mm ($\pm 1,9$) ($P=0,0623$). A mensuração do diâmetro do forame oval não foi possível em apenas três dos casos analisados, todos sem aneurisma do septo interatrial.

A Tabela 3 mostra a acurácia do DTC. Tanto a sensibilidade como a especificidade exibiram valores semelhantes e bastante satisfatórios, respectivamente, 97% e 89%. O mesmo ocorreu para os valores preditivos positivo e negativo (85% e 98%).

Discussão

A presente investigação mostrou, pela primeira vez em nosso meio, uma forte associação entre alterações do septo interatrial, notadamente o FOP, e AVCI em paciente com menos de 51 anos de idade. Paralelamente, os resultados reforçaram a alta validade que o *Doppler* transcraniano exhibe, quando comparado ao ecocardiograma transesofágico, ambos associados ao teste de bolhas, na investigação desses pacientes.

Encontram-se documentados na literatura internacional vários estudos sugerindo uma associação entre FOP e AVCI, onde os principais critérios de causalidade seriam atendidos: gradiente dose-resposta, consistência entre estudos, especificidade, associação forte e plausibilidade biológica.^{13,14} A maioria das pesquisas sobre o tema são de delineamento transversal e caso-controle¹³ e, somente mais recentemente, alguns outros estudos de coorte vem sendo publicados,^{11,15} todos indicativos da possível associação entre AVCI em jovens e FOP.^{11,15} Em que pese todo esse volume de publicações, permanecem ainda algumas dúvidas, no que tange ao diagnóstico e à conduta terapêutica subsequente, mais especificamente, a prevenção secundária.¹⁶

Dentro do atual arsenal propedêutico disponível para a investigação de anormalidades do septo interatrial temos, em ordem crescente de complexidade e grau de intervenção, o ecocardiograma transtorácico, ecocardiograma transesofágico e o cateterismo cardíaco. O ecocardiograma transtorácico em adultos, tradicionalmente, não é considerado um bom exame, apresentando baixa validade para o diagnóstico de transtornos do septo interatrial, particularmente FOP, muito possivelmente relacionado com a janela ultra-sônica, que envolve várias estruturas anatômicas subjacentes.¹⁷ O ecocardiograma transesofágico, desde que associado ao teste de bolhas, é considerado padrão-ouro.⁶ O cateterismo cardíaco, por suas

características invasivas, não é cogitado no presente contexto. O *Doppler* transcraniano vem sendo utilizado como uma importante ferramenta na detecção de shunts direito-esquerdo, dada a sua facilidade de operação, risco e custo comparativamente baixos.¹⁸ No entanto, ainda não se encontra definido, pelo menos em nosso meio, a validade desse método e o seu real papel na seqüência investigativa do paciente com AVCI. Os resultados de validade do *Doppler* transcraniano que encontramos no presente estudo (sensibilidade de 97% e especificidade de 89%) estão totalmente de acordo com aqueles relatados na literatura.¹⁹ Em publicação recente, consolidando os resultados de diversos outros estudos, a sensibilidade e especificidade desse método foram, respectivamente, superiores a 70% e 95%.¹⁹ Nesse sentido, vale destacar as limitações metodológicas do nosso estudo, principalmente relacionadas com a ausência de mascaramento entre os examinadores, acesso irrestrito às informações no prontuário e o espectro clínico dos pacientes investigados.

Como foi sugerido na presente investigação, o *Doppler* transcraniano, desde que realizado por pessoas com treinamento adequado, pode ser utilizado como método de triagem para o diagnóstico de shunt direito-esquerdo, particularmente da patência do forame oval. O único caso que configurou um falso negativo (teste de bolhas negativo no *Doppler* transcraniano mas com presença de FOP confirmado ao ecocardiograma transesofágico) merece um detalhamento. Trata-se de uma paciente do sexo feminino, 33 anos, vítima de AVCI em território de artéria cerebral média esquerda, com 2 anos de evolução. Na exploração diagnóstica foi classificada como AVCI criptogênico. O ecocardiograma transesofágico evidenciou um FOP pequeno (1,5 mm), associado a um shunt discreto. Uma possível justificativa para a discordância entre os exames pode residir no fato de que a administração do contraste em ambos foi conduzida por acesso no membro superior, minimizando a chance de detecção de pequenos shunts ao *Doppler* transcraniano.²⁰ Há evidências de que o acesso por veia femoral, embora pouco prático, torna o exame mais sensível,

possivelmente justificado pelo fato de que o fluxo oriundo da veia cava inferior é direcionado para a fossa oval.²⁰ Pelo exposto, podemos sugerir que um possível algoritmo de decisão com relação a exploração de FOP em pacientes com menos de 51 anos, vítimas de AVCI, poderia passar pela realização de *Doppler* transcraniano em todos e, no caso de positividade, subsequente ecocardiograma transesofágico. Na situação de negatividade ao *Doppler* transcraniano, porém, em se tratando de paciente classificado como criptogênico, também haveria a indicação de ecocardiograma transesofágico. Em outras palavras, este último exame poderia ser prescindido, nos casos de *Doppler* transcraniano negativo, em pacientes jovens com causa definida do AVCI. Importante destacar que as limitações do presente estudo (ausência de mascaramento, acesso irrestrito às informações do paciente, equipes diferentes conduzindo o DTC) apontam para a sua maior validade externa, ou seja, demonstrando a alta efetividade do DTC na detecção de shunts direito-esquerdo. De qualquer forma, vale destacar que o DTC não discrimina shunts intra e extra-cardíacos (por exemplo, pulmonares).

Como todo teste diagnóstico, sua interpretação deve correr à luz dos achados clínicos. Não se deve esquecer que o FOP estava presente em aproximadamente 25% das necropsias conduzidas em indivíduos sem anormalidades cardiovasculares.²¹ Algumas características morfofuncionais que são bem descritas pela ecocardiografia transesofágica podem definir um forame oval como de risco para recorrência de um AVCI: presença de shunt em repouso, shunt considerado importante, associação com aneurisma de septo interatrial, diâmetro do forame oval maior que 4 mm e valva de Eustachio proeminente.²²⁻²⁵ Tais constatações revestem-se de especial importância, como veremos adiante, na decisão das condutas subsequentes.

Ainda dentro do contexto de diagnóstico, no que tange ao aneurisma do septo interatrial, duas considerações se fazem necessárias. A primeira, diz respeito a baixa frequência dessa condição entre os pacientes da presente série (5 em 124 casos), situada no limite inferior daquela

descrita na literatura.¹¹ Esse fato, provavelmente, decorreu do critério conservador adotado para estabelecer esse diagnóstico. Em segundo lugar, a constatação de que a magnitude do diâmetro do forame oval foi independente da presença de aneurisma do septo interatrial, contrariando observação anterior, que mostrava uma nítida associação dessa última condição com diâmetros maiores.²⁶ Considerando o valor limítrofe de significância encontrado ($P=0,0623$), um erro do tipo II deve ser considerado.

Estabelecido o papel etiológico do FOP, as opções terapêuticas hoje são a antiagregação plaquetária, uso de anticoagulantes orais e o fechamento do forame oval, via percutânea ou cirúrgica. As melhores opções seriam a anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K ou fechamento definitivo do forame oval, de preferência por via percutânea, em função da menor morbidade, quando comparada ao fechamento cirúrgico.^{5,9} Os pacientes que mais se beneficiariam dessa intervenção seriam, além daqueles com as características citadas anteriormente, também aqueles com história positiva de eventos isquêmicos prévios.

Outro ponto que merece destaque no presente estudo é o fato dos pacientes não terem sido avaliados na fase aguda do AVCI. Isso se deve as características dos hospitais da Rede SARA, que admite pacientes na fase tardia, com ênfase na sua reabilitação. Assim, devemos ter presente que os pacientes aqui estudados pertencem a uma coorte de “sobreviventes”, ou seja, com um viés de seleção, inerente a estudos conduzidos em ambiente hospitalar.²⁷ Ainda dentro dessa linha, vale destacar que por tratar-se de uma rede de hospitais especializados, referência nacional, os pacientes aqui admitidos apresentam uma complexidade clínica maior. Cabe aqui também justificar a razão pela qual consideramos, no presente estudo, apenas pacientes com menos de 51 anos. A literatura usualmente considera limites como 45 ou 55 anos.^{22,28,29} Adotamos o presente ponto de corte considerando o fato de que na casuística dos hospitais envolvidos a proporção entre pacientes com AVCI criptogênico e não criptogênico era semelhante abaixo dos 51 anos,

permitindo assim um maior poder estatístico para o estabelecimento da relação causal sob escrutínio. Em que pese essas considerações, os resultados alcançados são consistentes com aqueles registrados na literatura que, acreditamos, vem reforçar a importância do tema.

Em síntese, o presente estudo, mediante um delineamento do tipo transversal, de uma população hospitalar, envolvendo pelo menos quatro unidades federadas brasileiras, corrobora os dados da literatura internacional ao estabelecer uma chance quatro vezes maior da presença de FOP entre indivíduos jovens com AVCI, sem causa aparente. Na investigação desses casos o *Doppler* transcraniano tem um papel fundamental sem, no entanto, prescindir da ecocardiografia transesofágica. Por último, esperamos que essa publicação venha também despertar em nosso meio a atenção dos especialistas, particularmente cardiologistas e neurologistas, para a importância do tema.

Referências

- (1) Ministério da Saúde. Anuário Estatístico de Saúde no Brasil. 2001.
- (2) Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan MA, Price TR, Dambrosia JM, Tuhim S et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: neurologic examination. *Neurology* 1992; 42:299-302.
- (3) Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003; 2:177-188.
- (4) 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; 318:1148-1152.
- (5) Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:750-758.
- (6) Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994; 25:1265-1267.
- (7) Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:490-496.
- (8) Tatani SB, Fukujima MM, Lima JA, Ferreira LD, Ghefter CG, Prado GF et al. Clinical impact of transesophageal echocardiography in patients with stroke without clinical evidence of cardiovascular sources of emboli. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76:453-461.
- (9) Torreão J, Costa N, Duarte L, Tadeu E, Brito J, Nery A. Seleção de pacientes para fechamento percutâneo dos defeitos do septo interatrial com a prótese de amplatzer através de um escore ecocardiográfico (E-Eco). *Rev bras ecocardiogr* 2004; 17:57-68.
- (10) Lupetin AR, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler sonography. Part 1. Principles, technique, and normal appearances. *RadioGraphics* 1995; 15:179-191.
- (11) 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; 345:1740-1746.
- (12) 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; 24:35-41.
- (13) Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55:1172-1179.
- (14) Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002; 359:248-252.
- (15) Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, Garachemani A, Eberli FR, Seiler C et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation* 2000; 101:893-898.

(16) Castello R, Brott TG. Patent foramen ovale: friend or foe? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1073-1075.

(17) Belkin RN, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J* 1994; 128:520-525.

(18) Droste DW, Schmidt-Rimpler C, Wichter T, Dittrich R, Ritter M, Stypmann J et al. Right-to-left-shunts detected by transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:191-196.

(19) Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62:1468-1481.

(20) Hamann GF, Schatzer-Klotz D, Frohlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G et al. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 1998; 50:1423-1428.

(21) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:17-20.

(22) Mesa D, Franco M, Suarez dL, Munoz J, Rus C, Delgado M et al. Prevalence of patent foramen ovale in young patients with cerebral ischemic accident of unknown origin. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:662-668.

(23) Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000; 109:456-462.

(24) 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; 29:944-948.

(25) Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:231-233.

(26) Fox ER, Picard MH, Chow CM, Levine RA, Schwamm L, Kerr AJ. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmitral Doppler scanning. *Am Heart J* 2003; 145:730-736.

(27) How to read clinical journals: III. To learn the clinical course and prognosis of disease. *Can Med Assoc J* 1981; 124:869-872.

(28) Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M et al. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:154-159.

(29) Mattioli AV, Bonetti L, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G. Association between atrial septal aneurysm and patent foramen ovale in young patients with recent stroke and normal carotid arteries. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15:4-10.

Tabelas e Figuras

Tabela 1 - Classificação de TOAST (modificada) de subtipos de AVCI.

-
1. Aterosclerose de grande artéria
 2. Cardioembolismo (excluindo casos atribuídos ao FOP/CIA)
 3. Oclusão de pequeno vaso (lacunar)
 4. AVCI de outra etiologia (determinada)
 5. AVCI de etiologia indeterminada.
 - Duas ou mais causas identificadas
 6. AVCI criptogênico
-

Tabela 2 – Características antropométricas, tempo de AVCI e distribuição segundo a classificação TOAST, dicotomizados quanto a definição etiológica (criptogênico ou não).

Características	Não criptogênico, n=58		Criptogênico, n=66	Todos, n=124
Idade média (±DP)	38,4 (9,0)	†	33,6 (12,1)	38,0 (10,0)
Sexo feminino (%)	30 (52)		39 (59)	69
Anos de AVCI (±DP) *	1,1 (1,6)	†	3,0 (4,7)	2,1 (3,7)
TOAST (%)				
1	15		-	15 (12,1)
2	15		-	15 (12,1)
3	6		-	6 (5,0)
4	9		-	9 (7,3)
5	13		-	13 (10,5)
6	-		66	66 (53,2)

* Em dois pacientes, em cada grupo, não foi possível precisar a idade por ocasião do AVCI.

† P<0,05 entre os grupos.

Tabela 3 – Validade do *Doppler* transcraniano (DTC) no diagnóstico de shunt direito-esquerdo em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, tendo como padrão-ouro o ecocardiograma transesofágico.

DTC	Eco Transesofágico		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	29	5	34
Negativo	1	40	41
Total	30	45	75

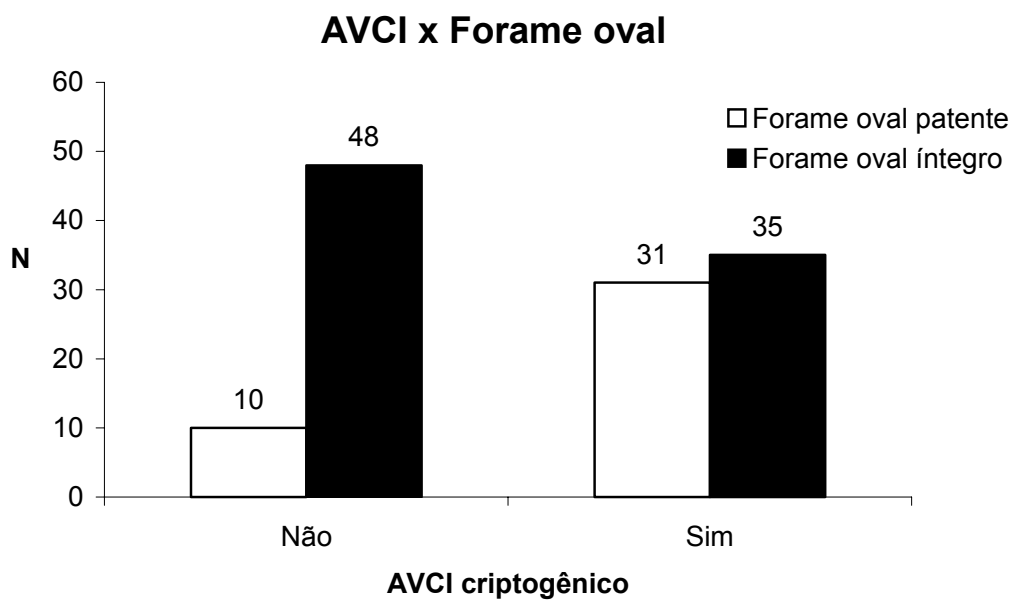
Propriedades estáticas e dinâmicas (IC 95%):

Sensibilidade:	97%	(80,9 – 99,8)
Especificidade:	89%	(75,2 – 95,8)
Valor preditivo positivo:	85%	(68,2 – 94,5)
Valor preditivo negativo:	98%	(85,6 – 99,9)
Razão de verossimilhança positiva:	8,7	(3,8 – 19,9)
Razão de verossimilhança negativa:	0,04	(0,005 – 0,26)
Concordância:	92%	(83,4 – 97,0)
Prevalência:	40,0%	(28,9 – 52,0)

Figura

Frequência absoluta de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, criptogênico ou não, em função da presença ou não de shunt direito-esquerdo intracardíaco (forame oval patente ou íntegro). Os números acima das colunas correspondem aos valores exatos.

Razão de chance = 4,3 (Intervalo de confiança 95% 1,7 – 10,7).



Material publicado na *Revista Brasileira de Ecocardiografia*

Resumo

Estima-se que 40% dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCI) sejam classificados como criptogênicos. Essa cifra costuma ser maior nos pacientes jovens. A embolia paradoxal, cujo forame oval patente (FOP) é o principal exemplo, pode ser responsável por uma parcela desses casos. Entre janeiro de 2003 e novembro de 2004, 168 pacientes com diagnóstico de AVCI, entre 15 e 45 anos de idade, admitidos em unidades da Rede Sarah de Hospitais foram submetidos, além da avaliação de rotina, a pesquisa de FOP com ecodopplercardiograma transesofágico e/ou Doppler transcraniano, ambos associados ao teste de bolhas. Usando a combinação dos dois métodos, a prevalência do FOP em toda a amostra foi de 28% (IC95% 21,3 – 35,4). Nos pacientes com AVCI criptogênico essa prevalência sobe para 40% e no grupo com etiologia definida foi de apenas 15%, configurando uma razão de chances de 3,7 (IC 95% 1,8-7,9). Esses resultados apontam para a necessidade de se considerar a possibilidade de embolia paradoxal na etiologia do AVCI criptogênico em pacientes jovens.

Introdução

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil.¹ Em aproximadamente 40% dos casos, apesar de extensa investigação, a etiologia não é definida.² Esses casos são chamados de criptogênicos. O AVCI criptogênico é mais freqüente em pacientes jovens (< 45 anos). Nas duas últimas décadas, tem sido verificada uma associação importante entre as alterações do septo interatrial, notadamente o FOP, e o AVCI criptogênico.³ Essa associação de risco parece ser ainda mais importante nos casos de pacientes jovens.⁴ O mecanismo fisiopatológico mais plausível seria a embolia paradoxal, embora outras possibilidades devam ser lembradas.⁵ Pesquisa realizada nas bases bibliográficas MEDLINE e LILACS, em junho de 2005, não mostrou nenhuma publicação nacional em que essa associação fosse abordada de maneira específica.

O objetivo do presente estudo foi o de determinar, através da ecocardiografia transesofágica e do Doppler transcraniano, ambos associados ao teste de bolhas, se a prevalência do FOP em pacientes jovens com AVCI criptogênico atendidos em hospitais de reabilitação é superior, comparativamente, com a de uma população com AVCI de etiologia definida.

Casuística e Métodos.

Foram incluídos retrospectivamente, no presente estudo, todos os pacientes com AVCI, diagnosticado entre 15 e 45 anos de idade, admitidos consecutivamente nas unidades de Brasília, Salvador, São Luís e Fortaleza, integrantes da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, entre janeiro de 2003 e novembro de 2004. Além da avaliação clínica e neurológica, os pacientes foram submetidos a exames hematológicos básicos e pesquisa de trombofilias. Foram realizadas tomografia computadorizada e ou ressonância magnética nuclear de encéfalo, Doppler de artérias vertebrais e carótidas, bem como ecocardiograma transtorácico. Quando pertinente, angiorressonância de encéfalo e ou arteriografia cerebral. Especificamente, com a finalidade de investigar a presença de shunt direito-esquerdo, os pacientes foram submetidos à ecocardiograma transesofágico e/ou Doppler transcraniano, ambos associados ao teste de bolhas. No caso dos pacientes que realizaram os dois exames (58,4%) o intervalo entre esses nunca foi superior a trinta dias.

Os ecocardiogramas foram realizados por um único examinador (EMN). Os equipamentos de ecocardiografia utilizados foram da marca ATL, modelo HDI 5000, com sonda transesofágica multiplanar (frequência de 4 a 7 MHz). Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo. Antes da introdução do transdutor foi utilizada lidocaína spray para anestesia da orofaringe. Não foi utilizado nenhum tipo de sedativo de ação sistêmica. No Doppler transcraniano, os equipamentos utilizados foram da marca Pionner-Nicolet, modelo 530, e o exame foi conduzido segundo técnica-padrão,⁶ com paciente em decúbito dorsal, pelas respectivas equipes de neurologia de cada hospital participante. O teste foi considerado positivo

quando era observado pelo menos um sinal hiperintenso precoce (até 10 segundos após a infusão das macrobolhas).⁷

Aneurisma do septo interatrial foi definido como movimento do septo superior ou igual a 10 mm para qualquer um dos lados.¹⁸ O teste de bolhas, realizado tanto no ecocardiograma transesofágico, como no Doppler transcraniano, obedeceu a seguinte padronização: uma seringa com 9 ml de soro fisiológico foi conectada a outra, por um sistema de três vias, contendo 1ml de ar; o conteúdo de ambas foi misturado até obter-se uma solução homogênea que era, então, rapidamente, injetada através de um acesso venoso calibroso no membro superior. O procedimento foi conduzido com o paciente em repouso e, posteriormente associado à manobra de Valsalva. No ecocardiograma transesofágico, o teste de bolhas foi definido como positivo quando eram visualizadas pelo menos três macrobolhas no interior do átrio esquerdo, até o quinto ciclo cardíaco, após a opacificação máxima do átrio direito (Figura 1).

A princípio, todos deveriam realizar Doppler transcraniano e ecocardiograma transesofágico. Porém, por tratar-se de um estudo retrospectivo, pacientes com teste de bolhas positivo no Doppler transcraniano e que, por algum motivo, não realizaram ecocardiograma transesofágico, foram excluídos do estudo, devido à impossibilidade de se determinar a causa do shunt. Pacientes que realizaram apenas o Doppler transcraniano, e com teste de bolhas negativo, foram categorizados como portadores de forame oval íntegro.

Os casos foram classificados como criptogênicos ou não, após análise por um dos dois neurologistas envolvidos no projeto, de acordo com os critérios de TOAST, adaptados para este estudo (Tabela).⁸ Para efeito de análise, AVCI associado à trombofilia facilitadora de tromboembolismo venoso, na presença de FOP, foi considerado criptogênico. Foram excluídos os casos com avaliação considerada incompleta por um dos neurologistas.

Os dados coletados foram armazenados numa planilha Excel (Microsoft Excel 2003) e a análise inferencial conduzida no Epiinfo (versão 6.04d).

Resultados

No total, foram admitidos 175 pacientes. Quatro destes foram excluídos devido à avaliação incompleta. Dois não cooperaram para a realização do ecocardiograma transesofágico e também não realizaram o Doppler transcraniano. Um paciente apresentou teste de bolhas positivo no Doppler transcraniano, mas não cooperou para a realização do ecocardiograma transesofágico. Assim, foram considerados para a presente análise 168 pacientes. Destes, 55% eram do sexo feminino. A média de idade foi de 33,9 anos \pm 9,3 (DP). A prevalência dos fatores de risco tradicionais não divergiu entre pacientes com AVCI criptogênico e não criptogênico, tendo sido observado dislipidemia (40%), tabagismo (32,5%), hipertensão arterial sistêmica (35%) e diabetes melito (5%).

Noventa e oito pacientes (58,4%) realizaram ecocardiograma transesofágico e Doppler transcraniano; 34 (20,2%) submeteram-se somente ao primeiro e 36 (21,4%), apenas ao Doppler transcraniano.

Oitenta e oito casos foram considerados criptogênicos (52%). Os casos de etiologia definida, de acordo com a classificação de TOAST modificada, foram de cardioembolismo (28%), aterosclerose de grande artéria (17%), oclusão de pequeno vaso (11%) e AVCI de outra etiologia (determinada) ou com duas ou mais causas (45%). A prevalência do FOP em toda a amostra foi de 28% (47/168; IC95% 21,3 – 35,4). Quando foram considerados apenas os casos de etiologia definida, a prevalência do FOP foi de apenas 15% (12/80). No subgrupo de AVCI classificados como criptogênicos, o FOP esteve presente em 40% dos casos (35/88). Essa diferença mostrou-se significativa, configurando uma razão de chances de 3,7 (IC 95% 1,8- 7,9) (Figura 2).

Sete casos (4%) de aneurisma do septo interatrial foram diagnosticados, todos com patência do forame oval e shunt presente, mesmo em repouso. Em seis desses casos o AVCI foi considerado criptogênico.

Houve apenas um caso de falso negativo ao Doppler transcraniano que, na avaliação pelo ecocardiograma transesofágico, mostrou um forame pequeno (1,5mm) e com shunt mínimo.

Não foi registrada nenhuma complicação na realização de ambos os exames.

Discussão

O presente estudo mostrou uma prevalência de FOP em pacientes jovens com diagnóstico de AVCI semelhante à relatada na população em geral, estimada em torno de 25%.⁹ Entretanto, quando se considera apenas o grupo de pacientes com AVCI criptogênico, a prevalência eleva-se, de forma significativa, para 40%.

O mecanismo fisiopatológico mais provável nesses casos é o da embolia paradoxal, já comprovado em alguns relatos de casos isolados.^{10;11} Outras duas teorias seriam a formação de trombo no interior do forame e a geração de arritmias trombogênicas, como a fibrilação atrial, por exemplo.^{12;13}

Em estudo prévio, realizado em nossa Rede, pudemos demonstrar valores elevados de sensibilidade e especificidade para o Doppler transcraniano no diagnóstico do shunt direito/esquerdo, com valor preditivo negativo de 98%, considerando o ecocardiograma transesofágico como padrão-ouro.² Isso nos permitiu categorizar, com boa margem de segurança, alguns pacientes como portadores de forame oval íntegro, dispondo apenas do resultado do Doppler transcraniano. Nos casos de positividade ao Doppler transcraniano achamos, porém, imprescindível, respeitadas as contra-indicações do exame, a realização do ecocardiograma

² Arq Neuropsiquiatria 2005;63:1047-1053 (referência acrescentada após publicação).

transesofágico, uma vez que esse exame permite a confirmação da causa do shunt. Além disso, nos casos de FOP, torna-se possível a descrição de alterações morfofuncionais que podem classificá-lo como de risco para a reincidência do AVCI, como aneurisma do septo interatrial, shunt importante, presença de valva de Eustachio proeminente, forame com diâmetro superior a 4 mm.¹⁴⁻¹⁷ Importante destacar que os dois métodos utilizados, além da detecção do shunt direito-esquerdo, permitem a sua quantificação, que como citado, tem valor prognóstico.

A importância do conhecimento dessa associação por cardiologistas e neurologistas reside no fato de que, em casos selecionados, a profilaxia secundária, pode incluir o fechamento cirúrgico ou percutâneo do FOP,¹⁸ além da intervenção farmacológica com antiagregante plaquetário ou anticoagulação.¹³ Em grande parte dos casos o fechamento do FOP, com o objetivo de diminuir a recorrência do AVCI, não é consenso, mesmo em pacientes jovens. Essa decisão pode se tornar menos polêmica com a publicação dos resultados de ensaios clínicos randomizados em andamento. Por ora, a situação clínica que gera mais consenso nos pacientes considerados jovens é a associação: AVCI criptogênico, FOP e aneurisma do septo interatrial.

Conclusão

Em síntese, esses resultados mostram que em uma população brasileira de pacientes jovens, vítimas de AVCI sem causa esclarecida e atendidos em hospitais de reabilitação, a prevalência do FOP é significativamente maior quando comparada a da população em geral e, em particular, com a de pacientes com AVCI de etiologia definida.

Os resultados também sugerem que o Doppler transcraniano possa ser utilizado como exame de rastreamento no diagnóstico de shunt direito/esquerdo, devendo a confirmação de positividade ser obtida com ecocardiograma transesofágico.

Referências

- (1) Ministério da Saúde. Anuário Estatístico de Saúde no Brasil. 2001.
- (2) Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25(4):382-390.
- (3) 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):1148-1152.
- (4) Mesa D, Franco M, Suarez dL, Munoz J, Rus C, Delgado M et al. Prevalence of patent foramen ovale in young patients with cerebral ischemic accident of unknown origin. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(7):662-668.
- (5) Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(1):79-88.
- (6) Lupetin AR, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler sonography. Part 1. Principles, technique, and normal appearances. *RadioGraphics* 1995; 15(1):179-191.
- (7) Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(6):490-496.
- (8) 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.
- (9) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59(1):17-20.
- (10) Srivastava TN, Payment MF. Images in clinical medicine. Paradoxical embolism--thrombus in transit through a patent foramen ovale. *N Engl J Med* 1997; 337(10):681.
- (11) Chan FP, Jones TR. Images in clinical medicine. Paradoxical embolus. *N Engl J Med* 2001; 345(11):803.
- (12) Berthet K, Lavergne T, Cohen A, Guize L, Bousser MG, Le Heuzey JY et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000; 31(2):398-403.
- (13) Horton SC, Bunch TJ. Patent foramen ovale and stroke. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(1):79-88.
- (14) Fox ER, Picard MH, Chow CM, Levine RA, Schwamm L, Kerr AJ. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovals: an analysis with transmitral Doppler scanning. *Am Heart J* 2003; 145(4):730-736.
- (15) Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li MG, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25(3):582-586.

(16) Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000; 109(6):456-462.

(17) Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(3):231-233.

(18) Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(4):750-758.

Tabela e figuras

Tabela - Classificação de TOAST⁷ *modificada* de subtipos de AVCI.

-
1. Aterosclerose de grande artéria
 2. Cardioembolismo (excluindo casos atribuídos ao FOP/CIA)
 3. Oclusão de pequeno vaso (lacunar)
 4. AVCI de outra etiologia (determinada)
 5. AVCI de etiologia indeterminada.
 - duas ou mais causas identificadas
 6. AVCI criptogênico
-

Figura 1 - A seqüência mostra um teste de bolhas positivo no ecocardiograma transesofágico. Verifica-se a passagem das macrobolhas do átrio direito (AD) para o átrio esquerdo (AE) através de um forame oval pérvio (seta).

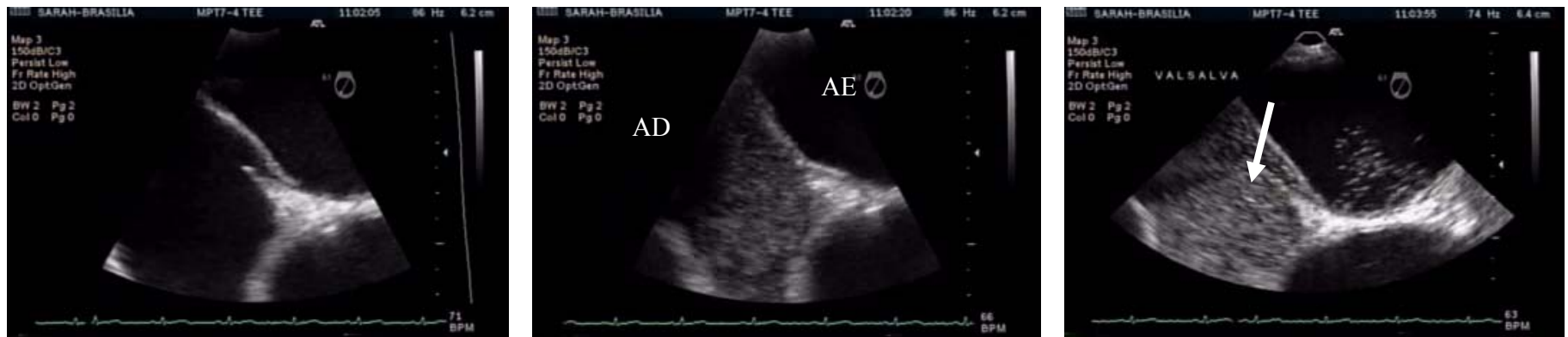
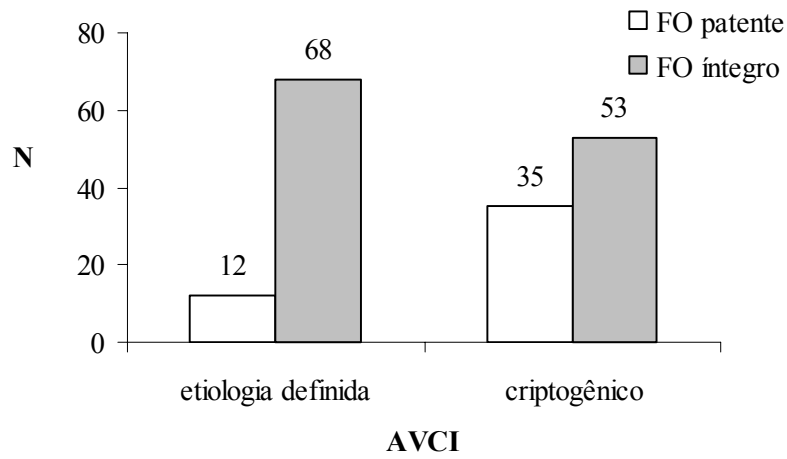


Figura 2 - Frequência absoluta de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, criptogênico ou não, em função da presença ou não de shunt direito-esquerdo intracardíaco (forame oval patente ou íntegro). Os números acima das colunas correspondem aos valores exatos. Razão de chance = 3,7 (intervalo de confiança 95% = 1,8- 7,9).



Análise multivariada

Esta etapa consistiu numa análise multivariada envolvendo a casuística da última publicação (Revista Brasileira de Ecocardiografia). Fundamentalmente, entre janeiro de 2003 e novembro de 2004, 168 pacientes com diagnóstico de AVCI, com menos de 45 anos de idade, consecutivamente admitidos em unidades da Rede Sarah de Hospitais, foram submetidos, além da avaliação de rotina, a pesquisa de FOP com ecodopplercardiograma transesofágico e/ou Doppler transcraniano, ambos associados ao teste de bolhas. Usando a combinação dos dois métodos, a prevalência do FOP em toda a amostra foi de 28% (47/168, IC95% 21,3 – 35,4).

Apresentaremos, em seguida, o detalhamento metodológico, os resultados e a respectiva discussão, referente à análise multivariada.

Metodologia

Para a seleção dos pacientes, foram considerados aqueles cujo AVCI ocorreu entre 15 e 45 anos de idade, com duas exceções. Dois pacientes apresentaram o evento isquêmico de interesse com 7 e 10 anos, respectivamente, porém, foram admitidos na instituição com mais de 15 anos de idade.

Todo processamento estatístico, desde a análise bivariada, até o modelo final, multivariado, foi conduzido no SPSS (versão 13).

Seleção das variáveis

As variáveis candidatas a serem testadas como independentes, no modelo final, foram consideradas com base nas evidências clínicas, informações contidas na literatura e análise bivariada, neste caso, adotando como critério de decisão um $P < 0,15$. A análise bivariada

examinou tabelas de contingência e a associação estatística foi aferida para valor $P < 0,05$. A Tabela 1 detalha todas as variáveis consideradas.

Regressão logística

Para a regressão logística múltipla consideramos como variável dependente o AVCI, dicotomizado entre criptogênico ou não. Para seleção das variáveis que permaneceram no modelo de regressão logística foi utilizado o processo de seleção para trás (*backward elimination*), ficando no modelo final todas variáveis que apresentaram valor de $P < 0,05$.

Como necessitávamos de todas as informações para a análise multivariada, tivemos que desconsiderar 20 pacientes, onde algumas das variáveis não contavam com as respostas necessárias. As características desses pacientes foram indistinguíveis dos demais 148 que permaneceram na análise.

Resultados

Com base na análise bivariada três variáveis foram para a regressão logística: FOP, número total de lesões no encéfalo e hiperhomocisteinemia. Do total de variáveis consideradas no modelo final apenas duas se associaram com o tipo de AVCI: presença de FOP (RC=3,3, IC95% 1,5-7,4) e número total de lesões no encéfalo (RC=0,4, IC95% 0,2-0,9) (Tabela 2). O mesmo modelo foi testado, agora substituindo FOP por intensidade do shunt, demonstrando que o AVCI criptogênico associa-se a shunts mais intensos (Figura). Foram testadas interações entre as variáveis pertinentes, sem mudança no modelo final.

Discussão

O presente estudo demonstrou, mediante uma análise multivariada, que pacientes jovens (menos de 45 anos), com acidente vascular cerebral isquêmico de causa indeterminada (critérios de TOAST), podem ter sua etiologia relacionada a presença de um forame oval patente. Mais especificamente, constatamos que essa associação se fez mais presente naqueles casos onde o shunt foi mais intenso. Mais que uma associação, esses resultados falam a favor de uma relação causal entre FOP e AVCI. Confirmada essa hipótese, as possibilidades etiológicas para os casos de AVCI e ataque isquêmico transitório devem ser ampliadas, incluindo a patência do forame oval.

Dentro desse contexto, além do diagnóstico do FOP, o ecocardiograma transesofágico também possibilita a descrição de várias características morfofuncionais do septo interatrial que permitem classificá-lo como de risco para o AVCI.¹⁻⁴ Encontramos, nesse estudo, que o shunt mais intenso apresentou uma associação significativa com o AVCI de etiologia não definida, mesmo quando ajustado para as demais variáveis independentes. Dois aspectos merecem destaque. O primeiro, o fato de que dentro dos critérios de causalidade a relação dose-efeito está sendo atendida,⁵ o que, considerando os demais critérios, fala a favor da relação etiológica do FOP nos casos de AVCI criptogênico. O segundo fato tem implicações terapêuticas, demonstrando que a intensidade do shunt deva ser um dos principais fatores na estratificação de risco para indicação de fechamento do FOP. De fato, vários artigos já consideram essa possibilidade, porém, em conjunto com outros fatores que não incluímos na presente análise, como, por exemplo, presença concomitante de aneurisma do septo interatrial e válvula de Eustachio proeminente.^{2-4,15,16}

Além do FOP, apenas uma outra variável mostrou-se como preditor independente para o AVCI criptogênico ou de causa definida, que foi o total de lesões encefálicas. Quando três ou mais lesões foram identificadas no encéfalo pelos exames de imagem (tomografia computadorizada e ou ressonância magnética nuclear - RMN) houve uma chance 64% maior do AVCI ser de causa definida (razão de chance=0,36, IC95%, 0,15 a 0,86). É importante destacar que o total de lesões tem aqui duas interpretações, não excludentes. Pode representar a presença de lesões múltiplas, de um mesmo evento isquêmico e ou lesões de eventos temporalmente distintos. Como nossos pacientes foram investigados numa fase tardia do AVCI, não tivemos como distinguir essas duas possibilidades. De qualquer forma, podemos inferir que, no AVCI no qual a participação do FOP é considerada importante, a recorrência e ou lesões múltiplas são relativamente baixas, pelo menos comparado com causas cardioembólicas mais frequentes, como a fibrilação atrial e a cardiopatia chagásica.⁶ Importante destacar que expressivos 118 dos 168 pacientes (70%) realizaram o estudo de imagem encefálica com RMN, que é considerado o melhor método para esse tipo de análise.

Embora não tenha sido apontada como variável independente na regressão logística, a análise bivariada mostrou que a hiperhomocisteinemia se associou com o tipo de AVCI (RC=0,5, IC95%, 0,31 a 0,81; P=0,038). Diversos estudos, um dos quais produzido na nossa Instituição,⁷⁻⁹ demonstram a participação da hiperhomocisteinemia em eventos isquêmicos encefálicos, como fator de risco independente. No caso em particular da presente investigação, a associação observada, pelo menos na análise bivariada, foi no sentido de uma associação do AVCI de causa definida com níveis séricos elevados de homocisteína. O fato desta variável não ter permanecido no modelo final deve ser interpretado com cautela, tendo em vista as limitações inerentes a estudos com análise multivariada,¹⁰ além do fato de que, possivelmente, essa variável não se comporte de forma diferente entre AVCI de causa definida ou não.

Quanto a trombofilia, constatamos que não houve associação com AVCI criptogênico, tanto na análise bivariada, como multivariada. Ou seja, 18,2% dos pacientes com AVCI criptogênico eram portadores de algum tipo de trombofilia, contra 14,5% entre aqueles com AVCI de causa definida. As trombofilias podem ser classificadas como, predominantemente, arterial ou venosa. No contexto da presente análise pesquisamos somente as trombofilias venosas,¹¹ já que essas, potencialmente, poderiam estar relacionadas com a embolia paradoxal e FOP. Em que pese o fato de existir evidência de associação entre mutação do gene da protrombina (trombofilia venosa) e AVCI criptogênico,¹² não dispúnhamos à época dessa dosagem. Dos 26 pacientes com trombofilia venosa, a grande maioria (21 casos, 81%) era devido à deficiência de proteína S. A associação de trombofilia venosa e tipo de AVCI ainda é uma questão em aberto na literatura, com vários estudos conflitantes. Nossos resultados apontam para a inexistência dessa associação, em consonância com estudo prévio desenvolvido na mesma instituição.¹³

As demais variáveis testadas (idade, gênero, dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes melito, anticoncepcional oral e tabagismo), mesmo na análise bivariada, não se mostraram associadas com o tipo de AVCI. Por outro lado, todos essas variáveis são consideradas como fatores de risco tradicionais para doenças cerebrovasculares. Neste sentido, devemos destacar dois aspectos que possam justificar nossos resultados. Primeiramente, o fato de tratar-se de uma série de pacientes jovens, com menos de 45 anos, onde a prevalência desses fatores é baixa. O segundo aspecto prende-se ao fato de que o delineamento do presente estudo não permite tirar conclusões sobre fatores de risco para o AVCI, já que todos os indivíduos envolvidos encontravam-se com este diagnóstico. O que se está avaliando é, na verdade, os fatores associados ao tipo de evento: com ou sem causa definida (TOAST). Nesse sentido foi que

encontramos somente a presença de FOP (incluindo a intensidade do shunt) e o número de lesões encefálicas, como associadas ao tipo de AVCI.

Assim, acreditamos que a análise multivariada trouxe uma contribuição para as etapas anteriores dessa linha de investigação, reforçando a impressão de uma possível relação causal entre FOP e AVCI. Considerando a base de conhecimento até o momento acumulada, acreditamos que a melhor resposta para essa questão possivelmente virá com a divulgação dos ensaios clínicos randomizados, ora em curso, comparando a efetividade do fechamento do FOP versus o tratamento clínico e a recorrência de AVCI.¹⁴

Tabelas e Figuras

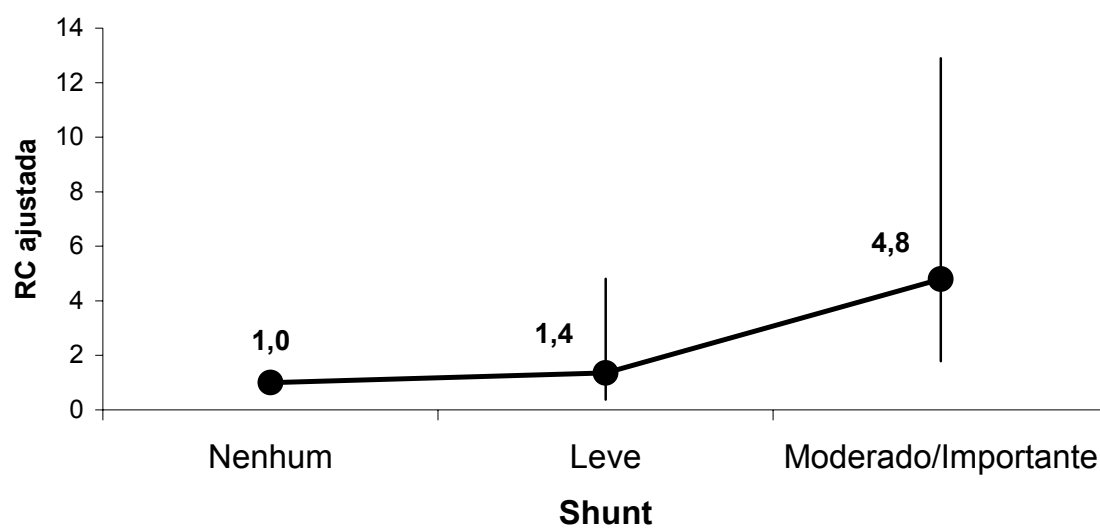
Tabela 1 – Detalhamento das variáveis consideradas na análise.

Variável	Definições/categorias	Observações
Tabagismo	0 – não tabagista 1 – tabagista	Tabagista: uso crônico de cigarros por pelo menos um ano ou interrupção do hábito a menos de 2 anos.
Hipertensão arterial	Pressão arterial sistólica > 140 mmHg. Pressão arterial diastólica > 90 mmHg.	Uso de anti-hipertensivo também foi considerado como hipertensão arterial.
Anticoncepcional oral	Relato de uso de anticoncepcional oral na época do AVCI	
Diabetes melito	Glicemia de jejum > 126mg/dL	Uso de hipoglicemiante oral e ou insulina.
Forame oval patente	Ausente (0)/presente (1)	Buscando um gradiente dose-resposta, desmembramos a variável em intensidade do shunt, descrita a seguir e analisada num modelo a parte.
Intensidade do shunt	0 - ausente 1 - leve 2 - moderado ou importante	Número de macrobolhas: Leve: < 9 Moderado: 10-29 Importante: >30
Hiperhomocisteinemia	Ausente (0)/presente (1)	Homocisteinemia > 13umol/L
Total de lesões no encéfalo	0 - até 2 lesões 1 - três ou mais lesões	Identificadas pelos métodos de imagem
Dislipidemia	Ausente (0)/presente (1)	Colesterol total > 200 mg/dL ou LDL > 160mg/dL ou uso de droga hipolipemiante.
Regiões comprometidas	território vascular	cerebral média, anterior, posterior e vértebro-basilar.
Trombofilia	Pelo menos um dos fatores abaixo: <ul style="list-style-type: none"> • deficiência da proteína C, • deficiência da proteína S, • anticorpos antifosfolídeos, • deficiência da antitrombina III, • fator V de Leiden. 	Não incluímos a mutação do gene da protrombina pois apenas os pacientes admitidos mais recentemente realizaram esse exame.
Gênero	Masculino e feminino	
Idade (anos)	por ocasião do AVCI.	

Tabela 2 – Análise bi e multivariada, com as respectivas razões de chance (RC) e intervalo de confiança (IC95%), considerando como variável dependente AVCI criptogênico ou não.

Variável		Bivariada					Modelo final			
		n	RC	IC 95%		P	RC	IC 95%		P
Forame oval patente	Não	121	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
	Sim	47	3,74	2,16	6,48	0,001	3,32	1,49	7,38	0,003
Total de lesões	0 a 2	129	1,00	-	-	-	1,00	-	-	-
	3 ou mais	31	0,44	0,24	0,79	0,045	0,36	0,15	0,86	0,022
Hiperhomocisteinemia	Não	95	1,00	-	-	-	-	-	-	-
	Sim	60	0,50	0,31	0,81	0,038	-	-	-	-
Dislipidemia	Não	98	1,00	-	-	-	-	-	-	-
	Sim	65	0,60	0,38	0,96	0,118	-	-	-	-
Idade (anos)	contínua	168	0,99	0,97	1,02	0,609	-	-	-	-
Gênero	Masculino	75	1,00	-	-	-	-	-	-	-
	Feminino	93	0,93	0,60	1,46	0,824	-	-	-	-
Tabagismo	Nunca	99	1,00	-	-	-	-	-	-	-
	Sim	61	0,90	0,56	1,43	0,738	-	-	-	-
Hipertensão arterial	Não	108	1,00	-	-	-	-	-	-	-
	Sim	59	0,93	0,58	1,48	0,811	-	-	-	-
Trombofilia	Não	131	1,00	-	-	-	-	-	-	-
	Sim	27	1,19	0,64	2,21	0,683	-	-	-	-
Diabetes melito	Não	159	1,00	-	-	-	-	-	-	-
	Sim	9	0,44	0,15	1,24	0,251	-	-	-	-
Região comprometida	1	145	1,00	-	-	-	-	-	-	-
	2 ou mais	6	0,45	0,13	1,62	0,370	-	-	-	-
Anticoncepcional	Não	58	1,00	-	-	-	-	-	-	-
	Sim	19	1,71	0,78	3,75	0,321	-	-	-	-

Figura – Razão de chance (RC), ajustada, da intensidade do shunt e tipo de AVCI (criptogênico ou de causa definida).



Referências

- (1) Mesa D, Franco M, Suarez dL, Munoz J, Rus C, Delgado M et al. Prevalence of patent foramen ovale in young patients with cerebral ischemic accident of unknown origin. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(7):662-668.
- (2) Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000; 109(6):456-462.
- (3) Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(3):231-233.
- (4) 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):944-948.
- (5) Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002; 359(9302):248-252.
- (6) Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003; 2(3):177-188.
- (7) Harboe-Goncalves L, Vaz LS, Buzzzi M. [Association between plasmatic levels of homocysteine and stroke: a transversal analytic study]. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(1):97-103.
- (8) Parnetti L, Caso V, Santucci A, Corea F, Lanari A, Floridi A et al. Mild hyperhomocysteinemia is a risk-factor in all etiological subtypes of stroke. *Neurol Sci* 2004; 25(1):13-17.
- (9) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288(16):2015-2022.
- (10) Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The Risk of Determining Risk with Multivariable Models. *Ann Intern Med* 1993; 118(3):201-210.
- (11) Moster ML. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol* 2003; 23(1):63-71.
- (12) Pezzini A, Del Zotto E, Magoni M, Costa A, Archetti S, Grassi M et al. Inherited thrombophilic disorders in young adults with ischemic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2003; 34(1):28-33.
- (13) Carod-Artal FJ, Nunes SV, Portugal D, Silva TV, Vargas AP. Ischemic stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly Brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital. *Stroke* 2005; 36(9):2012-2014.

- (14) Messe SR, Cucchiara B, Luciano J, Kasner SE. PFO management: neurologists vs cardiologists. *Neurology* 2005; 65(1):172-173.
- (15) Fox ER, Picard MH, Chow CM, Levine RA, Schwamm L, Kerr AJ. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovales: an analysis with transmitral Doppler scanning. *Am Heart J* 2003; 145(4):730-736.
- (16) Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li MG, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25(3):582-586.

Comentários finais

A literatura especializada ainda mostra bastante conflito a respeito do real papel do FOP na gênese do AVCI, particularmente entre os jovens. Refletindo essa divergência de opiniões, compilamos no Medline alguns títulos de artigos indexados com frases pitorescas sobre o tema (Tabela 1). Atente para o fato de que todos foram publicados nos últimos seis anos, demonstrando a contemporaneidade desse conflito. Uma das principais conseqüências dessa incerteza é a divergência de condutas entre neurologistas e cardiologistas, quando se deparam com a constatação da presença de FOP e AVCI entre seus pacientes. Enquanto 49% dos neurologistas prescrevem antiagregante plaquetário, a mesma conduta é seguida por apenas 26% dos cardiologistas, que preferem indicar o seu fechamento.¹ Devido a essa controvérsia, as principais sociedades de especialidade nos Estados Unidos (Cardiologia, Neurologia, Radiologia),² e a própria agência reguladora desse país (FDA),³ publicaram recentemente consensos, concluindo que inexistem informações suficientes, para formalizar recomendações sobre o fechamento do FOP em pacientes no seu primeiro acidente vascular encefálico e portadores de FOP. O seu fechamento poderá ser considerado naqueles casos com recorrência de AVCI criptogênico, a despeito do tratamento clínico (nível de evidência: opinião dos especialistas e série de casos!!).

Vários fatores podem contribuir para essa lacuna de conhecimento. Primeiramente, não devemos esquecer que o FOP está presente em até 25% da população.⁴ Além disso, em que pesem todos os avanços recentes na área, ainda somos incapazes de definir e discernir as diversas causas do AVCI. Permeando esses aspectos, temos também um potencial conflito de interesse, tanto pela indústria diagnóstica como, principalmente, pelos fabricantes das próteses para oclusão do forame oval.

Tendo essas considerações como pano de fundo, entendemos que a melhor forma de conduzirmos as discussões que envolvem a possibilidade de uma relação ou associação causal deva seguir preceitos estabelecidos para situações equivalentes na história da medicina. Dentro desse panorama, é que resgatamos os consagrados critérios de causalidade,⁵ destacando as evidências disponíveis na literatura sobre uma possível associação, ou não, entre FOP e AVCI. Assim, construímos a Tabela 2, onde tentamos responder aos nove critérios de causalidade. Após exaustivas buscas nas bases bibliográficas, não conseguimos localizar, de forma consolidada, os argumentos, favoráveis ou não, para esses critérios. Consideramos que o presente estudo poderá

contribuir para ampliar o debate sobre o tema. Talvez, muito possivelmente, ainda em 2006, teremos a divulgação dos ensaios clínicos randomizados ora em curso, acrescentando fatos novos às evidências disponíveis.

Tabelas

Tabela 1 - Frases pitorescas expressando dúvidas sobre a real participação do forame oval no AVCI, publicadas na literatura de língua inglesa.

Ano	Patência do forame oval:
2000	Indicted, but the case hasn't gone to trial ⁶
2003	Friend or foe? ⁷
2004	Paradoxical embolism and paradoxical data ⁸
2005	No longer an innocent remnant of fetal circulation ⁹
2005	The missing link between deep venous thrombotic and embolic stroke ¹⁰
2006	Innocent or guilty? ¹¹
2006	Guilty but only as a gang member and for a lesser crime ¹²
2006	Using saline contrast echocardiography: when bubbles lie ¹³

Tabela 2 - Critério de avaliação de uma relação causal.⁵

Critério	Questão fundamental	Forame oval patente x AVCI
Seqüência temporal	A exposição antecedeu o desfecho?	Seria pouco provável imaginar que o FOP surgiria após o evento isquêmico encefálico. Trata-se de uma estrutura anatômica presente desde a vida intra-uterina.
Força da associação	Quão forte é o efeito?	Tanto o presente estudo como, em particular, uma metanálise, envolvendo 9 estudos sobre AVCI, criptogênico e de causa conhecida, entre indivíduos com menos de 55 anos, ¹⁴ mostraram uma razão de chance maior que 3,0.
Consistência da associação	Outros constataram o mesmo efeito?	Sim, tanto que já existem metanálises sobre o tema. ^{14;15}
Gradiente biológico	Há relação dose-resposta?	Possivelmente sim, pois shunts importantes têm chance maior de estarem relacionados a AVCI criptogênico e recorrência, em relação a shunts pequenos. ^{16;17} A análise multivariada do presente estudo também demonstrou essa relação.
Especificidade da associação	A exposição leva somente ao desfecho?	Não. Existem uma série de outras condições clínicas que estão sendo associadas com a persistência do FOP, como enxaqueca, ^{15;18-20} amnésia global transitória, ^{21;22} doença descompressiva do mergulhador, ^{23;24} síndrome de platipnéia-ortodoxia. ^{25;26} Todas elas teriam como base fisiopatológica a passagem pelo FOP de microtrombos e ou substâncias vasoativas não retidas ou metabolizadas pelos pulmões.
Plausibilidade biológica	A associação faz sentido?	Existem publicações demonstrando a presença de trombos em trânsito pelo forame oval. ^{27;28}
Coerência com conhecimento prévio	A associação é consistente com as evidências disponíveis?	Sim. Vários estudos epidemiológicos, muitos dos quais citados nesse material, apontam nesse sentido. Apesar da pressão no átrio direito ser menor que a do esquerdo, em várias situações fisiológicas (postura, inspiração, tosse, Valsalva) ¹³ há uma reversão desse gradiente, favorecendo o shunt D/E, na presença de forame oval patente. Por outro lado, sabe-se que pacientes com hipertensão arterial pulmonar e FOP, em fila para transplante, têm maior sobrevida. ²⁹
Evidência experimental	Existe ensaio clínico randomizado sobre o tema?	Estudos com esse delineamento estão em andamento, comparando o fechamento percutâneo com o tratamento clínico (CLOSURE-I, RESPECT e CARDIA). ¹
Analogia	A associação é semelhante a outras?	Sim. Existem dados na literatura demonstrando associação de fistulas arteriovenosas pulmonares levando a isquemia cerebral ^{30;31} e FOP com isquemia de outros territórios que não o cerebral. ³²

Referências

- (1) Messe SR, Cucchiara B, Luciano J, Kasner SE. PFO management: neurologists vs cardiologists. *Neurology* 2005; 65(1):172-173.
- (2) Sacco R, Adams R, Albers G, Alberts M, Benavente O, Furie K et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association council on stroke. Co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37:577-617.
- (3) Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112(7):1063-1072.
- (4) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59(1):17-20.
- (5) Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002; 359(9302):248-252.
- (6) Lock JE. Patent foramen ovale is indicted, but the case hasn't gone to trial. *Circulation* 2000; 101(8):838.
- (7) Castello R, Brott TG. Patent foramen ovale: friend or foe? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(6):1073-1075.
- (8) Adams HP, Jr. Patent foramen ovale: paradoxical embolism and paradoxical data. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(1):15-20.
- (9) Gill EJ, Carroll J. Patent Foramen Ovale: No Longer an Innocent Remnant of Fetal Circulation. *Cardiol Clin* 2005; 23:xi-xii.
- (10) Salinger MH, Feldman TE. Patent foramen ovale: the missing link between deep venous thrombotic disease and embolic stroke. *Dis Mon* 2005; 51(2-3):94-103.
- (11) Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2):440-445.
- (12) Meier B. Patent foramen ovale, guilty but only as a gang member and for a lesser crime. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2):446-448.
- (13) Woods TD, Patel A. A critical review of patent foramen ovale detection using saline contrast echocardiography: when bubbles lie. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(2):215-222.

- (14) Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55(8):1172-1179.
- (15) Orgera MA, O'Malley PG, Taylor AJ. Secondary prevention of cerebral ischemia in patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis. *South Med J* 2001; 94(7):699-703.
- (16) Stone DA, Godard J, Corretti MC, Kittner SJ, Sample C, Price TR et al. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. *Am Heart J* 1996; 131(1):158-161.
- (17) Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li MG, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25(3):582-586.
- (18) Rigatelli G, Braggion G, Aggio S, Chinaglia M, Cardaioli P. Primary patent foramen ovale closure to relieve severe migraine. *Ann Intern Med* 2006; 144(6):458-460.
- (19) Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lager F, Mattle HP, Windecker S, Meier B et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005; 65(9):1415-1418.
- (20) Finsterer J, Sommer O, Stiskal M, Stollberger C, Baumgartner H. Closure of a patent foramen ovale: effective therapy of migraine and occipital stroke. *Int J Neurosci* 2005; 115(1):119-127.
- (21) Zanchetta M, Rigatelli G, Ho SY. A mystery featuring right-to-left shunting despite normal intracardiac pressure. *Chest* 2005; 128(2):998-1002.
- (22) Klotzsch C, Sliwka U, Berlit P, Noth J. An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. *Arch Neurol* 1996; 53(6):504-508.
- (23) Germonpre P, Hastir F, Dendale P, Marroni A, Nguyen AF, Balestra C. Evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers. *Am J Cardiol* 2005; 95(7):912-915.
- (24) Chessa M, Clai F, Vigna C, Butera G, Negura DG, Giamberti A et al. Patent foramen ovale in scuba divers. A report of two cases and a brief review of the literature. *Ital Heart J* 2005; 6(1):73-76.
- (25) Guerin P, Lambert V, Godart F, Legendre A, Petit J, Bourlon F et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with platypnea-orthodeoxia: results of a multicentric French registry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28(2):164-168.
- (26) Chen GP, Goldberg SL, Gill EA, Jr. Patent foramen ovale and the platypnea-orthodeoxia syndrome. *Cardiol Clin* 2005; 23(1):85-89.

- (27) Srivastava TN, Payment MF. Images in clinical medicine. Paradoxical embolism--thrombus in transit through a patent foramen ovale. *N Engl J Med* 1997; 337(10):681.
- (28) Chan FP, Jones TR. Images in clinical medicine. Paradoxical embolus. *N Engl J Med* 2001; 345(11):803.
- (29) Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para o manejo da hipertensão pulmonar. Tratamento da hipertensão arterial pulmonar. *J Bras Pneumol* 2005; 31(Sup 2):S17-S23.
- (30) Kimura K, Minematsu K, Nakajima M. Isolated pulmonary arteriovenous fistula without Rendu-Osler-Weber disease as a cause of cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(2):311-313.
- (31) Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J* 2002; 78(918):191-197.
- (32) Duman D, Demirtunc R, Duman D, Sungur F, Agirbasli M, Cakmak M. Paradoxical mesentery embolism and silent myocardial infarction in primary antiphospholipid syndrome: a case report. *Heart Surg Forum* 2006; 9(2):E592-E594.