

Forame Oval Patente e Acidente Vascular Cerebral Isquêmico em Jovens: Associação Causal ou Estatística?

Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke in Young People: Statistical Association or Causal Relation?

Edson Marcio Negrão¹, Ivar Viana Brandi², Simone Vilela Nunes³, Daniel Gurgel Fernandes Távora³, Mauro Nakayama³, Paulo Sergio Siebra Beraldo¹

Hospital SARAH - Brasília, DF¹ – Belo Horizonte, MG² – Fortaleza, CE³

Resumo

Objetivos: Determinar se há evidências de uma relação causal entre forame oval patente (FOP) e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) criptogênico em jovens. Analisar essa relação à luz dos critérios de causalidade.

Métodos: Avaliaram-se, retrospectivamente, 168 pacientes jovens com AVCI, divididos em dois grupos: criptogênico e de causa definida. Como parte da rotina, os pacientes foram submetidos a pesquisa de FOP por ecocardiograma transesofágico e/ou Doppler transcraniano, ambos associados ao teste de bolhas. Demonstrada a associação estatística univariada entre FOP e AVCI, procedeu-se a análise multivariada.

Resultados: Após análise multivariada, a associação FOP e AVCI criptogênico mostrou-se ainda estatisticamente significativa, com razão de chance (RC_{ajustada} de 3,3 (IC95% 1,5-7,4). O número total de lesões no encéfalo também apresentou associação significativa com o AVCI criptogênico (RC_{ajustada} = 0,4 IC95% 0,2-0,9). A associação FOP e AVCI criptogênico satisfaz todos os critérios de causalidade.

Conclusão: A relação causal entre o FOP e o AVCI criptogênico em jovens é altamente provável. Esse fato deve ser considerado na decisão terapêutica.

Palavras-chave: Forame oval, defeitos do septo interatrial, acidente cerebrovascular, ecocardiografia transesofágica.

Summary

Objectives: To determine if there are evidences of a causal relation between patent foramen ovale (PFO) x cryptogenic ischemic stroke (IS) in the young population and to analyze this relation in terms of causal criteria.

Methods: A total of 168 young patients with IS was retrospectively evaluated and divided into two groups: cryptogenic and with a defined cause. As a routine procedure, the patients underwent investigation of the PFO by means of transesophageal echocardiogram and/or transcranial Doppler sonography, both of them associated with the bubble test. Multivariate analysis was performed after demonstration of univariate statistical association between PFO x IS.

Results: After multivariate analysis, the association between PFO x cryptogenic IS was still statistically significant with odds ratio (adjusted OR = 3.3; 95% CI: 1.5-7.4). The total number of cerebral lesions also presented a significant association with cryptogenic IS (adjusted OR = 0.4; 95% CI: 0.2-0.9). The association between PFO and cryptogenic IS met all the causality criteria.

Conclusion: The causal relation between PFO and cryptogenic IS in the young population is highly probable. This fact should be considered in the therapeutic decision.

Key words: Patent foramen ovale, atrial septal defects, cerebrovascular accident, transesophageal echocardiography.

Introdução

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) é a principal causa de morbidade na população brasileira¹. Apesar de predominar em faixas etárias elevadas, seu impacto socioeconômico é maior quando acomete pacientes jovens. Nessa população, a incidência anual de eventos isquêmicos

é estimada entre 6 e 26:100.000². Em centros terciários, até 12% dos pacientes internados possuem menos de 45 anos³. Nos jovens, apesar de extensa investigação, até 40% dos casos não têm sua etiologia definida, sendo denominados criptogênicos⁴. Nas duas últimas décadas tem-se atribuído à embolia paradoxal, da qual o forame oval patente (FOP) é o principal exemplo, participação significativa nesses casos. A associação estatística entre eventos cerebrovasculares isquêmicos e FOP já foi amplamente demonstrada, inclusive por nosso grupo, em análises univariadas^{5,6}. O presente estudo tem por objetivo verificar se a associação FOP e AVCI apresenta uma relação de causalidade ou trata-se apenas de

Correspondência: Edson Marcio Negrão •

SQN 212, bloco E ap.311, Asa Norte -70864-050 – Brasília, DF

E-mail: emarcio@terra.com.br

Artigo recebido em 20/07/06; revisado recebido em 20/07/06; aceito em 17/08/06.

relação estatística. Além de uma análise multivariada, também avaliamos a referida associação considerando os consagrados critérios de causalidade⁷.

Métodos

Foram incluídos retrospectivamente, todos os pacientes com AVCI diagnosticado entre 15 e 45 anos de idade, internados 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.

Os casos foram classificados como criptogênicos ou não, após análise por um neurologista (IVB ou SVN), de acordo com os critérios de TOAST adaptados para este estudo (tab.1)⁸. Os casos com avaliação considerada incompleta por um dos dois neurologistas foram excluídos.

Procedimentos - Especificamente, com a finalidade de investigar a presença de *shunt* direito-esquerdo, os pacientes foram submetidos a ecocardiograma transesofágico e/ou Doppler transcraniano, ambos associados ao teste de infusão de macrobolhas. 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). Antes da introdução do transdutor foi utilizada apenas lidocaína *spray* para anestesia da orofaringe. No Doppler transcraniano, os equipamentos utilizados foram da marca Pionner-Nicolet, modelo 530, e o exame foi conduzido segundo técnica-padrão⁹ 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)¹⁰.

No ecocardiograma transesofágico, o teste de bolhas foi definido como positivo quando eram visibilizados pelo menos três macrobolhas no interior do átrio esquerdo, até o quinto ciclo cardíaco, após a opacificação máxima do átrio direito. No caso de até 9 macrobolhas no átrio esquerdo, o *shunt* foi

considerado pequeno; moderado, entre 10 e 29 macrobolhas; e importante, acima de 30 macrobolhas.

Pacientes com teste de bolhas positivo no Doppler transcraniano e que, por algum motivo, não realizaram ecocardiograma transesofágico foram excluídos do estudo, pela impossibilidade de se determinar a causa do *shunt*. Pacientes que realizaram apenas o Doppler transcraniano, mas com teste de bolhas negativo, foram categorizados como forame oval não-patente pelo elevado valor preditivo negativo desse exame para o diagnóstico do *shunt* direito-esquerdo¹¹.

Análise estatística - Os dados coletados foram armazenados numa planilha Excel (Microsoft Excel 2003) e a análise inferencial conduzida no Einfo (versão 6.04d). Todo o processamento estatístico da análise multivariada foi conduzido no SPSS (versão 13).

As variáveis candidatas a serem testadas como independentes, no modelo final, foram consideradas com base nas evidências clínicas, informações contidas na literatura e análise univariada, nesse caso, adotando como critério de decisão um $p < 0,15$. A análise univariada examinou tabelas de contingência e a associação estatística foi aferida para o valor $p < 0,05$. A tabela 2 detalha todas as variáveis consideradas.

O método multivariado utilizado foi a regressão logística múltipla, onde a variável dependente foi o tipo de AVCI, dicotomizado entre criptogênico ou não¹². 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 as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,05$.

Pacientes nos quais algumas das variáveis não contavam com as respostas necessárias foram desconsiderados.

Resultados

No total, foram internados 175 pacientes. Quatro foram excluídos por 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 análise univariada 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 (44%). A prevalência do FOP em toda a amostra foi de 28% (47/168; IC95% 21,3 – 35,4).

Tabela 1 – Classificação de TOAST modificada de subtipos de AVCI⁸

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. Duas ou mais causas identificadas
6. AVCI criptogênico

FOP - forame oval patente; CIA - comunicação interatrial; AVCI - acidente vascular encefálico isquêmico.

Artigo Original

Tabela 2 – 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	
Diabete melito	Glicemia de jejum > 126 mg/dl	Uso de hipoglicemiante oral e ou insulina.
Forame oval patente	0 - Ausente 1 - Presente	Buscando um gradiente dose-resposta, desmembramos a variável em intensidade do <i>shunt</i> , descrita a seguir e analisada num modelo a parte.
Intensidade do <i>shunt</i>	0 - ausente 1 - leve 2 - moderado ou importante	Número de macrobolhas: Leve: < 9 Moderado: 10 a 29 Importante: >30
Hiper-homocisteinemia	0 - Ausente 1 - presente	Homocisteinemia > 13 umol/l
Total de lesões no encéfalo	0 - até 2 lesões 1 - três ou mais lesões	Identificadas pelos métodos de imagem
Dislipidemia	0 - Ausente 1 - presente	Colesterol total > 200 mg/dl ou LDL > 160 mg/dl ou uso de droga hipolipemiante.
Regiões comprometidas	Território vascular	Cerebral média, anterior, posterior e vertebrobasilar.
Trombofilia	Pelo menos um dos fatores abaixo: · 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.	

AVCI - acidente vascular cerebral isquêmico.

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 bruta de 3,7 (IC 95% 1,8-7,9).

Para a análise multivariada, 20 pacientes, nos quais alguma das variáveis não contava com as respostas necessárias, foram desconsiderados. As características desses pacientes foram indistinguíveis dos demais 148 que permaneceram na análise.

Com base na análise univariada, três variáveis foram consideradas na regressão logística: FOP, número total de lesões no encéfalo e hiper-homocisteinemia. Do total de variáveis consideradas no modelo final apenas duas se associaram com o tipo de AVCI: presença de FOP ($RC_{ajustada} = 3,3$ IC95% 1,5-7,4) e número total de lesões no

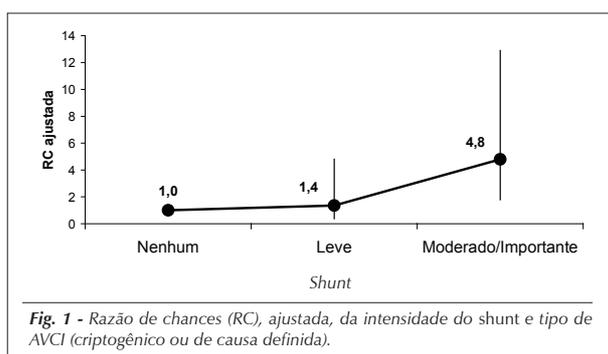
encéfalo ($RC_{ajustada} = 0,4$ IC95% 0,2-0,9) (tab.3). O mesmo modelo foi testado, agora substituindo FOP por intensidade do *shunt*, demonstrando que o AVCI criptogênico associa-se a *shunts* mais intensos (fig.1). Foram testadas interações entre as variáveis de interesse, sem mudança no modelo final.

Discussão

O presente estudo demonstrou, mediante uma análise multivariada, que pacientes jovens (menos de 45 anos), com AVCI de causa indeterminada, podem ter sua etiologia relacionada à presença de um forame oval patente. Especificamente, constatamos que essa associação foi mais importante naqueles casos em que o *shunt* foi mais intenso. Além de 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

Tabela 3 – Análise uni e multivariada, com as respectivas razões de chances (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
Hiper-homocisteinemia	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	-	-	-	-
Diabete 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	-	-	-	-



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 AVCI¹³⁻¹⁶. 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. Primeiro, o fato de que, dentro dos critérios de causalidade, a relação dose-efeito está sendo atendida⁷, o que, considerando os demais, 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 presença concomitante de aneurisma do septo interatrial e válvula de Eustachio proeminente. Além do FOP, apenas uma outra variável mostrou-se como preditora 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 de o AVCI ser de causa definida ($RC_{ajustada} = 0,36$ IC95%, 0,15 a 0,86). É importante destacar que o total de

Artigo Original

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 suspeita, a recorrência e ou lesões múltiplas são relativamente baixas, pelo menos quando comparado com causas cardioembólicas mais freqüentes, como a fibrilação atrial e a cardiopatia chagásica. 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 univariada mostrou que a hiper-homocisteinemia 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 Instituição¹⁷, demonstram a participação da hiper-homocisteinemia em eventos isquêmicos encefálicos como fator de risco independente. No caso em particular da presente investigação, a associação observada, pelo menos na análise univariada, foi no sentido de uma associação do AVCI de causa definida com níveis séricos elevados de homocisteína. O fato de essa variável não ter permanecido no modelo final deve ser interpretado com cautela, tendo em vista as limitações inerentes a estudos com análise multivariada¹⁸, além do fato de que, possivelmente, essa variável não se comporte de forma diferente entre AVCI de causa definida ou não.

Quanto à trombofilia, constatamos que não houve associação com AVCI criptogênico, tanto na análise univariada, 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, já que essas, potencialmente, poderiam estar relacionadas com a embolia paradoxal. Em que pese o fato de existir evidência de associação entre mutação do gene da protrombina (trombofilia venosa) e AVCI criptogênico^{19,20}, não dispúnhamos à época dessa dosagem. Dos 26 pacientes com trombofilia venosa, a grande maioria (21 casos, 81%) ocorria

por deficiência de proteína S. A associação de trombofilia venosa e o tipo de AVCI ainda é uma questão em aberto na literatura, com vários estudos conflitantes. Nossos resultados apontam para a inexistência dessa associação.

As demais variáveis testadas (idade, gênero, dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes melito, anticoncepcional oral e tabagismo), mesmo na análise univariada, não se mostraram associadas com o tipo de AVCI. Entretanto, todas essas variáveis são consideradas como fatores de risco tradicionais para doenças cerebrovasculares. Nesse 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 relativamente 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 esse diagnóstico. O que se está avaliando é, na verdade, os fatores associados ao tipo de evento: com ou sem causa definida. 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.

Tendo essas considerações como pano de fundo, entendemos que a melhor forma de conduzirmos as discussões que envolvem a possibilidade de uma relação causal deva seguir preceitos estabelecidos para situações prévias equivalentes. Dentro desse panorama é que resgatamos os consagrados critérios de causalidade^{7,20}, destacando as evidências disponíveis na literatura sobre uma possível associação, ou não, entre FOP e AVCI. Assim, elaboramos a tabela 4, onde tentamos responder aos nove critérios de causalidade no presente contexto. 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. Até lá, resta-nos refletir, com base nas evidências disponíveis, sobre uma provável relação causal e suas repercussões no processo decisório terapêutico.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Tabela 4 – Critério de avaliação de uma relação causal⁷

Critério	Questão fundamental	Forame oval patente versus 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 sobre AVCI, criptogênico e de causa conhecida, entre indivíduos com menos de 55 anos ²¹ , mostraram uma razão de chance maior que 3,0.

Continuação da tabela 4 – Critério de avaliação de uma relação causal⁷

Consistência da associação	Outros constataram o mesmo efeito?	Sim, tanto que já existem metanálises sobre o tema ^{21,22} .
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 ^{23,24} . A análise multivariada do presente estudo também demonstrou esse gradiente.
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 ^{22,25-27} , amnésia global transitória ^{28,29} , doença descompressiva do mergulhador ^{30,31} , síndrome de platipnéia-ortodoxia ^{32,33} . 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 ^{34,35} .
Coerência com conhecimento prévio	A associação é consistente com as evidências disponíveis?	Sim. Vários estudos epidemiológicos, muitos dos quais aqui citados, apontam nesse sentido. Apesar da pressão no átrio direito ser menor que a do esquerdo, em várias situações fisiológicas (postura, inspiração, tosse, Valsalva) ³⁶ há uma reversão desse gradiente, favorecendo o shunt D/E, na presença de forame oval patente. Sabe-se, entretanto, que pacientes com hipertensão arterial pulmonar e FOP, em fila para transplante, têm maior sobrevida ³⁷ .
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) ³⁸ .
Analogia	A associação é semelhante a outras?	Sim. Existem dados na literatura demonstrando associação de fistulas arteriovenosas pulmonares levando a isquemia cerebral ^{39,40} e FOP com isquemia de outros territórios que não o cerebral ⁴¹ .

Referências

- Ministério da Saúde. Anuário Estatístico de Saúde no Brasil. Brasília, 2001.
- Bartz PJ, Cetta F, Cabalka AK, Reeder GS, Squarcia U, Agnetti A, et al. Paradoxical emboli in children and young adults: role of atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(5): 615-8.
- Kizer JR, Devereux RB. Clinical practice: patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med.* 2005; 353 (22): 2361-72.
- 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): 382-90.
- Negrão EM, Brandi IV, Nunes SV, Beraldo PS. Abnormalities of interatrial septum and ischemic stroke in young people. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005; 63 (4): 1047-53.
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988; 318 (18): 1148-52.
- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002; 359 (9302): 248-52.
- 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.
- Lupetin AR, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler sonography. Part 1. Principles, technique, and normal appearances. *Radiographics.* 1995; 15 (1): 179-91.
- Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis.* 2000; 10 (6): 490-6.
- 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 (9): 1468-81.
- Hosmer PM, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* New York: Wiley; 1989.
- 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): 662-8.
- 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): 456-62.
- 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): 231-3.
- 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.
- Harboe-Goncalves L, Vaz LS, Buzzi M. Association between plasmatic levels of homocysteine and stroke: a transversal analytic study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005; 63 (1): 97-103.

Artigo Original

18. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med.* 1993; 118 (3): 201-10.
19. 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.
20. Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003; 14 (3): 261-8.
21. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000; 55 (8): 1172-9.
22. 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.
23. 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): 158-61.
24. 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): 582-6.
25. 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): 458-60.
26. 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): 1415-8.
27. 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): 119-27.
28. Zanchetta M, Rigatelli G, Ho SY. A mystery featuring right-to-left shunting despite normal intracardiac pressure. *Chest.* 2005; 128 (2): 998-1002.
29. 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): 504-8.
30. 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): 912-5.
31. 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): 73-6.
32. 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): 164-8.
33. Chen GP, Goldberg SL, Gill Jr EA. Patent foramen ovale and the platypnea-orthodeoxia syndrome. *Cardiol Clin.* 2005; 23 (1): 85-9.
34. 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.
35. Chan FP, Jones TR. Images in clinical medicine: paradoxical embolus. *N Engl J Med.* 2001; 345 (11): 803.
36. 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): 215-22.
37. 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.
38. Messe SR, Cucchiara B, Luciano J, Kasner SE. PFO management: neurologists vs cardiologists. *Neurology.* 2005; 65 (1): 172-3.
39. 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): 311-3.
40. Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J.* 2002; 78 (918): 191-7.
41. 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.