

ALTERAÇÕES DO SEPTO INTERATRIAL E EVENTOS ISQUÊMICOS ENCEFÁLICOS

*Fábio Michalski Velho

**Fabrício Michalski Velho

***Flavio José Petersen Velho

*Residente de segundo ano de Medicina Interna do Complexo Hospitalar Ulbra

** Residente do primeiro ano de Medicina Interna do Hospital São Lucas da PUC

***Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Fac. De Medicina da PUCRS

Endereço para correspondência:

Avenida Ipiranga, 6690/515 - CEP: 90610-000
Porto Alegre/RS

1. Introdução

As doenças cerebrovasculares(DCV) apresentam grande destaque no ranking de mortalidade dos países industrializados, estando entre as três primeiras causas de morte¹. Nos Estados Unidos, anualmente, cerca de 730.000 pessoas sofrem um evento isquêmico encefálico(EIE) e existem em torno de 4 milhões de sobreviventes de um evento prévio². Os custos também são elevados. Na Austrália, por exemplo, somente no ano de 1997, os gastos com hospitalizações e reabilitação chegaram a 420 milhões de dólares³. No Brasil, de acordo com dados do Datasus, as DCV representam a principal causa de mortalidade em toda a federação, nos últimos quatro anos (1998-2001). No Rio Grande do Sul, é a segunda causa de mortalidade no mesmo período, atrás somente das doenças isquêmicas do coração. A Tabela 1 ilustra estes dados.

Tabela 1 - Coeficiente de mortalidade proporcional (CMP) e mortalidade em números absolutos das doenças cerebrovasculares no Brasil e no Rio Grande do Sul, no período compreendido entre 1998 e 2001

Ano	Brasil			Rio Grande do Sul		
	Número de óbitos por DCV	CMP	Posição	Número de óbitos por DCV	CMP	Posição
2001	86424	8,99	1°	7362	10,77	2°
2000	84688	8,94	1°	7333	10,79	2°
1999	83475	8,89	1°	7161	10,64	2°
1998	83465	8,98	1°	7576	10,89	2°

Fonte: <http://www.datasus.gov.br>

Os acidentes vasculares encefálicos(AVE) são classificados em hemorrágicos, que correspondem a 15%, ou isquêmicos, 85%. Cerca de 40% dos eventos isquêmicos são denominados criptogênicos, pois não conseguimos identificar uma causa⁴. Diversos fatores de risco já estão identificados, como a idade avançada, o sexo masculino, a raça negra, a história familiar positiva, a hipertensão arterial sistêmica, o diabete melito e a fibrilação atrial. Outros fatores potenciais incluem o uso de anticoncepcional oral, policitemia, hiper-homocistemia⁵.

Com as novas técnicas diagnósticas, principalmente a ecocardiografia transtorácica e transesofágica, estudaram-se outros fatores de risco cardíacos potenciais para ocorrência dos AVE⁶⁻⁸, oferecendo, portanto, maior confiabilidade na avaliação de trombos, tumores, vegetações intracardiácos, efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo e aorta, placas ateromatosas complexas na aorta e nas valvulopatias. O septo interatrial e a região da fossa oval também têm sido cada vez mais estudados. Estudos sugerem a associação entre a presença de defeito de septo interatrial, forame oval patente(FOP), a presença de aneurisma do septo interatrial(ASA) isoladamente ou em conjunto

com a ocorrência de AVE⁹⁻²³. O mecanismo envolvido seria embolia paradoxal. Nas últimas décadas, o assunto tem tido destaque em conchaves e periódicos especializados, principalmente no que se refere ao FOP e ASA, tendo em vista que os defeitos do septo inter atrial, por razões óbvias, são reconhecidamente facilitadores de embolia paradoxal. A presente revisão abordará o que atualmente tem sido discutido de forma insistente sobre FOP e ASA e acidentes trombo embólicos.

1. Forame Oval Patente

O forame oval patente é um remanescente cardíaco embriológico, atingindo cerca de 27,3% dos corações, de acordo com um estudo de necrópsias²⁴. Tem sua origem na circulação fetal, onde serve de passagem, entre o átrio direito e esquerdo, para o sangue rico em oxigênio proveniente da veia umbilical. No feto, o fluxo sanguíneo está orientado principalmente para a oxigenação do encéfalo e miocárdio, que são os parênquimas que mais necessitam de um bom abastecimento de oxigênio. O fechamento funcional do forame oval, em geral, ocorre nas primeiras horas de vida, porém persiste, anatomicamente aberto, em cerca de 50% dos casos, até os cinco anos de idade, e em 25% até os 20 anos²⁵. Recentemente, Schuchlenz e colaboradores²⁶ sugeriram que a persistência da valva de Eustáquio diminuiria o índice de fechamento espontâneo do forame oval. Portanto, esta persistência da abertura entre o átrio direito e átrio esquerdo, na vida adulta, predisporia a ocorrência de embolia paradoxal (evento embólico da circulação venosa que atinge a circulação sistêmica).

2. Mecanismos de Doença

O embolismo paradoxal, seja de trombo, gordura ou ar, através do FOP, é bem conhecido e parece ser o principal mecanismo envolvido na ocorrência dos acidentes vasculares encefálicos isquêmicos(AVEI) nesses pacientes. Pell e colaboradores²⁷, em um relato de caso, descreveram a ocorrência de embolização gordurosa sistêmica por intermédio de um forame oval patente em paciente com fratura de fêmur.

Algumas características morfológicas do FOP podem ajudar a estimar o risco de embolização paradoxal. De Castro e colaboradores¹⁰ encontraram uma recorrência de AVEI, em três anos, de 12,5% naqueles que apresentavam maior mobilidade da membrana da fossa oval(>6,5mm), comparada com 4,3% daqueles com mobilidade =6,5mm. Da mesma forma, Homma e colaboradores²⁸, em um estudo com 74 pacientes, concluíram que o AVEI criptogênico esteve correlacionado com FOP grandes e com maior "shunt", em comparação com aqueles com AVEI de etiologia diversa bem definida. Arritmia atrial transitória e estados de hipercoagulabilidade também são fatores envolvidos no embolismo paradoxal.

3. Diagnóstico

Usualmente, o forame oval patente é diagnosticado com maior sensibilidade pela ecocardiografia transesofágica (ETE). Sua presença é sugerida pela aparição de microbolhas no átrio esquerdo após a infusão periférica venosa de contraste salino agitado (figura 1). Manobras, como a de Valsalva e da tosse, que aumentam o retorno venoso e conseqüentemente a pressão atrial direita, incrementam a sensibilidade diagnóstica²⁹. Em 1999, Heckmann³⁰ propôs a sonografia transcranial com doppler como método alternativo e de semelhante sensibilidade à ETE.

4. Alterações Clínicas Atribuídas ao Forame Oval Patente

Apesar de Thompson³¹ descrever em 1930 um caso de morte secundária a AVE, com achado de trombo intra forame oval, só no final da década de 80 o assunto despertou interesse científico. Sua ocorrência tem sido relacionada com acidentes vasculares encefálicos isquêmicos, embolismo paradoxal, enxaqueca, e lesões isquêmicas cerebrais secundárias a descompressão em mergulhadores (embolia gasosa).

Em 1988, Lechat²⁹ estudou pacientes que sofreram um AVEI e encontrou uma prevalência de 40% de FOP, comparada com 10% do grupo controle. Além disso, dentre os pacientes que não apresentavam uma causa definida, a prevalência foi de 54%.

Overell⁹, em uma metanálise, demonstrou associação entre AVEI e FOP (OR 3,1; IC 95% 2,29-4,21), ASA (OR 6,14; IC 95% 2,47-15,2) e de FOP mais ASA (OR 15,59; IC 95% 2,83-85,97) em pacientes com idade abaixo dos 55 anos. Essa associação não persistiu quando se avaliaram pacientes com idade superior aos 55 anos.

Em 2001, Mas e colaboradores³², em um estudo prospectivo, estudaram pacientes, entre 18 e 55 anos, que haviam tido um acidente vascular isquêmico criptogênico e encontraram uma prevalência de 36% de FOP, 1,7% de ASA e 8,5% de ambas as anormalidades. Sugeriram, também, que a associação de ambas as anormalidades com AVEI é mais forte, com um risco de 15,2% de recorrência em quatro anos, comparado com 4,2% das pessoas que não apresentam tais anormalidades.

A associação com enxaqueca também tem sido estudada. Wilmshurdt e colaboradores³³ avaliaram se o fechamento do shunt direita-esquerda teria algum efeito nos sintomas de enxaqueca e encontraram redução de 30% nos sintomas já nas primeiras semanas após o procedimento.

Estudos em mergulhadores sugerem a ocorrência de embolia gasosa paradoxal em mergulhadores durante a fase de descompressão. Schweizmann e colaboradores³⁴ encontraram o dobro de lesões cerebrais isquêmicas em mergulhadores com FOP.

5. Aneurisma do Septo Interatrial

O aneurisma do septo interatrial (figura 2) é uma anormalidade de relevância clínica incerta. Recentemente, tem sido objeto de estudos em adultos como fator causal dos AVEI. Sua origem permanece obscura, mas a presença de tecido conjuntivo defeituoso, levando à formação do aneurisma, poderia ser sua causa³⁵. O ASA é diagnosticado por meio da ecocardiografia transesofágica, utilizando-se os critérios publicados previamente por Hanley e colaboradores³⁶, que parecem ser mais específicos: (1) Protrusão do septo interatrial, ou parte dele, 15 mm além de seu plano ou (2) excursão fásica do septo interatrial durante o ciclo cardiorrespiratório 15 mm em sua total amplitude e diâmetro da porção aneurismática da base do septo interatrial sendo 15 mm.

Agmon e colaboradores³⁷ encontraram prevalência maior de ASA em pacientes que realizaram ETE após um AVEI, se comparado com pacientes que realizaram ETE por outros motivos (7,9% versus 2,2% P=0.002; OR 3.65; IC 95%, 1.64 to 8.13).

Belkin e colaboradores²³, estudando consecutivamente 36 pacientes com diagnóstico ecocardiográfico de aneurisma do septo interatrial, descreveram a ocorrência de AVEI e ataque isquêmico transitório (AIT)

em 28% deles. Entre estes, 14% (5 indivíduos) tiveram confirmados o diagnóstico de AVE de origem embólica. Os autores especularam sobre a possível causa e propuseram que os prováveis mecanismos sejam a embolia paradoxal (90% dos casos de ASA apresentavam shunt D-E) e/ou adesão de trombo aos aneurismas do septo interatrial.

6. Condução Terapêutica dos Defeitos do Septo Interatrial

Diversas modalidades terapêuticas têm sido estudadas para o manejo mais adequado das anormalidades do septo interatrial quando correlacionados com as doenças isquêmicas cerebrais. Tratamentos medicamentosos com antiagregantes plaquetários e antitrombóticos, fechamento cirúrgico do FOP e através de cateter são as opções. No entanto, os dados atuais da literatura não dispõem de estudos comparativos entre estas opções terapêuticas.

Estudos sobre a recorrência de AVEI e ataque isquêmico transitório (AIT) encontram taxas que variam de 3%¹⁷ até 16%³⁸.

Mas³² publicou, em 2001, estudo prospectivo de prevenção secundária em que foram selecionados 581 pacientes, com idade entre 18 e 55 anos, com diagnóstico de AVEI criptogênico para receber tratamento com Aspirina 300mg/dia. Depois de um seguimento de quatro anos, o risco de recorrência foi de 2,3% nos pacientes com FOP, 0% nos pacientes com ASA e 15,2% nos pacientes com ambas as anormalidades. Com isto, ele concluiu que este último grupo de pacientes (FOP mais ASA) constitui um subgrupo de risco maior que precisa de outras estratégias preventivas.

Uma recente meta-análise demonstrou que, em pacientes que apresentam FOP e tiveram um evento isquêmico encefálico criptogênico, o risco de recorrência do evento e de morte não difere dos que apresentaram um evento isquêmico criptogênico e não apresentam FOP desde que medicalizados com antiagregantes plaquetários ou antitrombóticos. Também concluíram que, naqueles em que existe FOP em conjunto com ASA, há um aumento na recorrência de eventos isquêmicos, mesmo medicalizados³⁹.

Apesar de se tratar de um procedimento muito invasivo, alguns estudos testaram a eficácia do fechamento cirúrgico do forame oval na prevenção da recorrência do AVEI e AIT. Dearani e colaboradores⁴⁰ estudaram 91 pacientes com FOP e pelo menos um evento isquêmico neurológico (AVEI e/ou TIA). Oitenta e dois pacientes se submeteram ao fechamento por sutura e 9 por "patch". Não houve mortes, e as complicações vinculadas ao procedimento cirúrgico foram as seguintes: fibrilação atrial transitória, derrame pericárdico, sangramento e infecção da ferida operatória. O índice de recorrência dos EIE em 1 ano foi de 7,5±3,2% e de 16,6%±6% em quatro anos.

O fechamento do FOP, através de cateter, é outra alternativa terapêutica. Trata-se de um procedimento de técnica fácil, com índice de sucesso entre 90-95% e de complicações raras⁴¹. Hung et al.⁴² estudaram 63 paciente que realizaram fechamento do FOP por cateter e que foram acompanhados por um período médio de 2,6 anos. Ocorreram um AVEI e três AIT, sendo que, em duas recorrências, ocorreram falhas de fechamento. O risco de recorrência por ano foi calculado em 3,2% nesse estudo. Wahl e colaboradores⁴³ relataram recorrência de AVEI e AIT após fechamento por cateter nos casos em que o FOP não foi responsável pelo evento, quando o fechamento foi incompleto (persistência de shunt residual) e na formação de trombo ao lado do dispositivo utilizado.

Conclusões

Os eventos isquêmicos encefálicos são causa comum de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo. Os gastos no tratamento do quadro agudo e reabilitação do paciente são elevadíssimos. Por esta razão, é válida a pesquisa dos principais fatores de risco dessas entidades e a busca de medidas preventivas e terapêuticas.

Cerca de 40% dos EIE são criptogênicos e recentes estudos têm sugerido relação causal com FOP. Os mecanismos fisiopatológicos incluem o embolismo paradoxal, trombo originário no canal do FOP, arritmias atriais e estados de hipercoagulabilidade. Com base nos estudos disponíveis, atualmente acreditamos que, em

situações de FOP ou ASA isoladamente somente a terapêutica com antiagregantes plaquetários ou antitrombóticos seja suficiente. Nos casos em que existe associação de FOP mais ASA, o fechamento por cateter poderá propiciar redução na recorrência dos eventos isquêmicos. Apesar disso, ainda não existem evidências para que se possa recomendá-la.

Futuros estudos prospectivos, avaliando as características morfológicas do FOP, com mais pacientes jovens (idade <55 anos) com FOP mais ASA, comparando fechamento cirúrgico ou por cateter versus terapêutica medicamentosa devem ser realizados, para que tenhamos maiores evidências no momento de propor a melhor opção terapêutica para o nosso paciente.

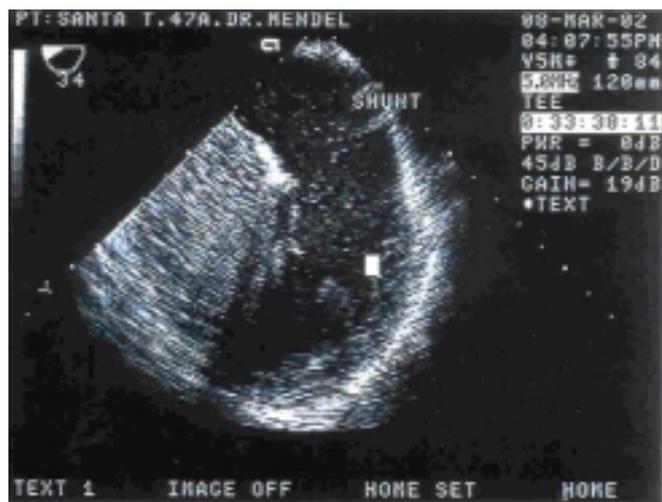


Figura 1- Imagem obtida por ecocardiografia transesofágica, evidenciando a presença de shunt D-E através da passagem de contraste salino do átrio direito para o átrio esquerdo



Figura 2- Imagem obtida por ecocardiografia transesofágica, evidenciando a presença de aneurisma do septo interatrial

Bibliografia

- 1 Uerama K & Piza Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Stat. Q.* 1988; **41:155-78.**
- 2 Gorelick P, Sacco R, Smith D, et al. Prevention of a first stroke. A review of guideline and multidisciplinary consensus statement from the national stroke association. *JAMA*, 1999; **281:1112-1120.**
- 3 Dewey HM, Thrift AG, Mihalopoulos C, et al. Cost of stroke in Australia from a societal perspective: results from the North East Melbourne incidence stroke study (NEMESIS). *Stroke* 2001; **32:2409-16.**
- 4 Horton S, Bunch D. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Mayo Clin. Proc.* 2004; **79:79-88.**
- 5 Herrmann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview. *Clin Chem Lab Med* 2001; **39:666-74.**
- 6 Hhandheria B, Seward J, Tajik J. Transesophageal Echocardiography. *Mayo Clin Proc.* 1994; **69:856-63.**
- 7 Autuore C, Cartoni D, Piccinino M. Multiplane transesophageal echocardiography and stroke. *Am J Cardiol* 1998; **81:79G-81G.**
- 8 O'Brien, P.J, Thiemann DR, Mc Namara RL, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography in predicting mortality and morbidity in stroke patients without clinically known cardiac sources of embolus. *Am J Cardiol* 1998; **81:1144-1151.**
- 9 Overell J. R., Bone I., Lees K.R. Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case control studies. *Neurology* 2000; **55:1172-1179.**
- 10 De Castro, S, Cartoni D, Fiorelle M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; **31:2407-2413.**
- 11 Cheng T. Atrial septal aneurysm as a cause of cerebral embolism in young patients. *Stroke* 1988; **19:856-62.**
- 12 Schneider B, Hanrath P, Vogel P, Meinertz T. Improve morphologic characterization by transesophageal echocardiography relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16:1000-9.**
- 13 Agmon Y, Khandheria B, Meissner I, et al. Frequency of atrial aneurysm in patients with cerebral events. *Circulation* 1999 **20:1942-4.**
- 14 Leithen H, Flachskampf F, Schneider R, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol* 1997; **15:1066-9.**
- 15 Petty G, Khandheria B, Chu C, Whisnant J. Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction. A transesophageal echocardiography study. *Arch Neurol* 1997; **54:819-22.**
- 16 Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology* 1996; **46:130-5.**
- 17 Mas J, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995; **130:1083-8.**
- 18 Van Camp G, Schulze D, Cosyn B, Vandebossche J. Relation between patent foramen ovale and unexplained stroke. *Am J Cardiol* 1993 ; **71:596-8.**
- 19 Shirani J, Zafari A, Roberts W. Morphologic features of fossa ovalis membrane aneurysm in adult and its clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26:466-71.**
- 20 Ossemann M, Laloux P, Marchandise B, Jamart J. Association

between stroke and atrial septal aneurysm assessed by transesophageal echocardiography in cardiologic population. *Acta Neurol Belg* 1995;95:170-7.

21 Cabanes I, Mas J, Cohen A, et. al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-73.

22 Pearson A, Nagelhout D, Castello R, Gomez C, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1223-9.

23 Belkin R, Hurwitz B, Kisslo J. Atrial septal aneurysm: association with cerebrovascular and peripheral embolic events. *Stroke* 1987;85:856-62.

24 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.

25 Caldeyro-Barcia. Circulación fetal y adaptación posnatal del sistema circulatorio. In *Cardiología pediátrica: clínica e cirugía Tomo I* Sánchez, P. 1.ª edición. Barcelona: Salvat, 1986, p.76-87.

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

27 Pell AC, Hughes D, Keating J, Christie J, Busuttill A, Sutherland GR. Brief Report: fulminating fat embolism syndrome caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 1993;24:31-34.

28 Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke.* 1994;24:582-586.

29 Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988;318:1148-1152.

30 Heckmann JG, Niedermeier W, Brandt- Pohlmann M, Hiltz MJ, et al. Detektion eines offenen Foramen ovale: Transesophageale Echokardiographie und transkraniale Doppler-sonographie mit Ultraschallkontrastmittel sind "ergänzende, nicht konkurrierende Methoden". *Med Klin (Munich).* 1999;94:367-370.

31 Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism. *Q J Med.* 1930;23:135-150.

32 Mas, Jean L., et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001;345:740-1746.

33 Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrent of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 2000;356:1648-51.

34 Schwezmann M, Seiler C, Lipp E, et al. Relation between directly detected patent foramen ovale and ischemic brain lesions in sport divers. *Ann Intern Med.* 2001;134:21-24.

35 Roberts WC. Aneurysm (redundancy) of the atrial septum (fossa ovale membrane) and prolapse (redundancy) of the mitral valve. *Am J Cardiol.* 1984;54:1152-1154.

36 Hanley, P., et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:1370-1382.

37 Agmon, Y., Handerheria B, Meissner I, et al. Frequency of atrial aneurysm in patients with cerebral events. *Circulation.* 1999;99:1942-1944.

38 Comess KA, De Rook FA, Beach KW, Lytle NJ, Golby AJ, Albers

GW. Transesophageal echocardiography and carotid ultrasound in patients with cerebral ischemia: prevalence of findings and recurrent stroke risk. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1598-1603.

39 Messé SR, Silverman LE, Kizer JR, et al. Practice Parameter: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Neurology.* 2004;62:1042-1050.

40 Dearani JA, Ugurlu BS, Danielson GK, et. Al. Surgical Patent Foramen Ovale Closure for Prevention of Paradoxical Embolism-Related Cerebrovascular Ischemic Events. *Circulation.* 1999;100(supl 19):II-171-II-175.

41 Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation.* 2003;107:5-9.

42 Hung J, Landzberg MJ, Jenkins KJ, et al. Closure of Patent Foramen Ovale for Paradoxical Emboli: Intermediate-term Risk of recurrent Neurological Events Following Transcatheter Device Placement. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1311-16.

43 Wahl A, Meier B, Haxel B, et al. Prognosis after percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism. *Neurolog.* 2001;57:1330-1332.