

MARCIA MAIUMI FUKUJIMA

ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO EM PACIENTES  
COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola  
Paulista de Medicina para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

**São Paulo**  
**2005**

MARCIA MAIUMI FUKUJIMA

ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO EM PACIENTES  
COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola  
Paulista de Medicina para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

**ORIENTADOR: *PROF. DR. ALBERTO ALAIN GABBAI***

**CO-ORIENTADOR: *PROF. DR. GILMAR FERNANDES DO PRADO***

**São Paulo  
2005**

Fukujima, Marcia Maiumi

**Ecocardiograma transesofágico em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico** Marcia Maiumi Fukujima – São Paulo, 2005.  
xi, 56p.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Neurologia.

Título em inglês: Transesophageal echocardiography in patients with ischemic stroke.

1. Acidente vascular cerebral. 2. Ecocardiograma transesofágico.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA E NEUROCIRURGIA**

Chefe do Departamento: Profa. Dra. Débora Amado Scerni  
Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Esper Abrão  
Cavalheiro

MARCIA MAIUMI FUKUJIMA

ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO EM PACIENTES  
COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

**PRESIDENTE DA BANCA:** Prof. Dr. Alberto Alain Gabbai

**BANCA EXAMINADORA:**

**Titulares**

Prof. Dr. Rubens José Gagliardi

Prof. Dr. Juarez Ortiz

Prof. Dr. Gilmar Fernandes do Prado

Prof.Dr. José Osmar Cardeal

Prof. Dr. Alberto Alain Gabbai

**Suplentes**

Profa. Dra. Maysa Seabra Cendoroglo

Prof. Dr. Carlos Eduardo Suaide Silva

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

*Esta tese foi realizada no Setor de Urgências Neurológicas e Setor de Doenças Neurovasculares da Disciplina de Neurologia Clínica do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, durante o Curso de Pós-Graduação em Neurologia, com auxílio financeiro institucional das entidades: CAPES, CNPq e FAPESP.*

*Conflito de interesse: Apesar do suporte financeiro da Sigma Pharma este estudo foi integralmente estruturado e analisado pela autora, orientadores e colaboradores, não tendo a indústria farmacêutica nenhuma participação na elaboração dos manuscritos.*

Dedico este trabalho:

Aos pacientes que tiveram AVC e concordaram em contribuir com a pesquisa clínica que pode gerar novos conhecimentos para melhor compreensão da doença e aprimoramento do atendimento.

A todos os pacientes que tiveram AVC e não tiveram oportunidade de atendimento e tratamento adequado.

## AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Alberto Alain Gabbai, pela orientação.
- Ao Prof. Dr. Gilmar Fernandes do Prado, pela orientação e longa amizade.
- Ao Prof. Dr. José Osmar Cardeal, pelo constante incentivo.
- À Dra. Solange Bernardes Tatani, pelo trabalho conjunto.
- Ao Dr. Alexandre Santos Aguiar, pelas análises estatísticas durante todo o desenvolvimento deste projeto.
- À Sissy Veloso Fontes, Rita de Cássia dos Reis Moura, Fernando Shizuo Ida, Camila Ottoboni, Simone Ribas Ghezi e Marcelo Reina Siliano, pelo acolhimento e orientação aos pacientes deste projeto e por todo suporte dado.
- Aos residentes da Neurologia, Neurocirurgia, Neuropediatria e Clínica Médica, que atenciosamente contribuem com a pesquisa clínica.
- À Ivani Celi Jorge, Elisete Correa de Toledo, Fátima Alexandrina de Santana Regis, Anatildes de Jesus da Silva, Maria Helena Rocha, Dalva de Santana Regis de Souza, Maria Edilene Pereira da Rocha, Maria Luciene Pereira da Rocha, Cleide Viviani e Celso de Medeiros Capucho pelo apoio e suporte dado.
- Aos queridos Alexandre, Lais e Regina pela compreensão.



## ÍNDICE

Dedicatória .....	vii
Agradecimentos .....	viii
Resumo .....	xii
1. Apresentação .....	1
2. Artigo .....	4
2.1. Abstract .....	6
2.2. Resumo .....	7
2.3. Introdução .....	8
2.4. Método .....	10
2.4.1. Pacientes e desenho .....	10
2.4.2. Critérios de exclusão .....	10
2.4.3. Grupos .....	10
2.4.4 Ecocardiograma transesofágico .....	10
2.4.5. Método estatístico .....	12
2.5. Resultado .....	13
2.6. Discussão .....	15
2.7. Referências .....	18
2.8. Tabela 1 .....	22
2.9. Tabela 2 .....	23
3. Comentários .....	25
4. Anexos .....	27
4.1. Anexo 1 - Protocolo de pesquisa .....	28

4.1.1. Introdução .....	28
4.1.2. Objetivos .....	29
4.1.3. População alvo .....	29
4.1.4. Métodos .....	29
4.1.5. Fluxograma do atendimento .....	31
4.1.6. Médicos envolvidos .....	31
4.1.7. Referências .....	32
4.2. Anexo 2 - Ficha de consentimento esclarecido .....	34
4.3. Anexo 3 - Parecer do comitê de ética em pesquisa .....	38
4.4. Anexo 4 - Artigo aprovado para publicação .....	39
4.4.1. Abstract .....	40
4.4.2. Resumo .....	41
4.4.3. Introduction .....	42
4.4.4. Method .....	43
4.4.4.1. Patients and design .....	43
4.4.4.2. Exclusion criteria .....	43
4.4.4.3. Group assignment .....	43
4.4.4.4. Transesophageal echocardiography .....	43
4.4.4.5. Statistical analysis .....	44
4.4.5. Results .....	44
4.4.6. Discussion .....	45
4.4.7. References .....	47
4.4.8. Table1 .....	50
4.4.9. Table 2 .....	51

4.5. ANEXO 5 - Resumos publicados de trabalhos relacionados .....	52
5. Abstract .....	55

## RESUMO

O protocolo de pesquisa "Ecocardiograma transesofágico (ETE) e tratamento com ácido acetil salicílico (AAS) de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico" está em andamento e como parte inicial é apresentada nesta tese o artigo "Ecocardiograma transesofágico mostra fonte cardíaca não suspeitada em pacientes com acidente vascular cerebral com mais que 45 anos", já que embolia cerebral de fonte cardíaca é frequentemente relacionada a AVC em jovem.

**OBJETIVO:** descrever achados ecocardiográficos em jovens e não-jovens com AVC isquêmico, sem suspeita de fonte cardíaca. **MÉTODO:** estudo prospectivo. 523 pacientes (267 homens e 256 mulheres) com AVC isquêmico sem evidência de fonte cardíaca submeteram-se ao ecocardiograma transesofágico (ETE). **RESULTADOS:** 10% dos pacientes tinha 45 anos ou menos. Hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento do átrio esquerdo, contraste espontâneo na aorta, aneurisma do septo interatrial, calcificação da válvula mitral e aórtica, insuficiência aórtica e placas de ateroma na aorta foram significativamente mais freqüentes nos pacientes com mais que 45 anos; 2.8% dos não-jovens apresentaram trombo nas câmaras esquerdas. **CONCLUSÃO:** ETE é amplamente sugerido na investigação de embolia em pacientes jovens, porém parece ser tão importante também no grupo de pacientes mais velhos, nos quais o risco de embolia cerebral é subestimado; etiologia cardioembólica e aterosclerótica coexistem, e ambas devem ser identificadas e tratadas para melhor prognóstico.

**PALAVRAS-CHAVE:** acidente vascular cerebral; embolia cardíaca; ecocardiograma transesofágico

## **1. APRESENTAÇÃO**

## APRESENTAÇÃO

### ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Este trabalho faz parte do projeto intitulado "Ecocardiograma transesofágico (ETE) e tratamento com ácido acetil salicílico (AAS) de pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) Isquêmico", aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo sob protocolo número 756/98, em 23 de agosto de 1998 (ANEXO 1).

Trata-se de ensaio clínico, em andamento, que tem como objetivo primário determinar a dose ótima de AAS para a prevenção de novos eventos, estratificar o risco de novo episódio de AVC e de eventos cardiovasculares em pacientes com AVC isquêmico sem evidência clínica de fonte emboligênica cardíaca, através do ETE usando protocolo desenvolvido pelo Centro de Cardiologia do Hospital Johns Hopkins (Baltimore, EEUU).

Os pacientes com AVC isquêmico atendidos no Setor de Urgências Neurológicas são submetidos ao ETE após a alta hospitalar. Após a realização do ETE, os pacientes que têm indicação recebem AAS, sendo divididos em três grupos randomizados (segundo tábua de números randômicos), constituídos por 200 pacientes cada. Um grupo receberá a droga na dosagem de 100 mg, o segundo na dosagem de 160 mg e o terceiro a dose de 325 mg. Os pacientes que ao ETE apresentarem trombos endocavitários ou com outra indicação de terapêutica anticoagulante são excluídos da randomização e recebem tratamento específico. Os pacientes são acompanhados mensalmente por período de 12 meses.

Neste intervalo, os eventos avaliados com interesse especial são a ocorrência de novos eventos isquêmicos cerebrais, óbito, infarto agudo do miocárdio ou outros eventos isquêmicos cardíacos, embolias periféricas e efeitos contralaterais do AAS (“rash” cutâneo, intolerância gástrica e especialmente sangramento gastrointestinal). O acompanhamento segue por mais 2 anos.

Este projeto está em andamento, e como parte da pesquisa, apresentaremos os dados referentes aos achados ecocardiográficos dos primeiros pacientes, comparando-os entre os grupos de pacientes jovens e não-jovens (ARTIGO).

## **2. ARTIGO**



## ARTIGO

# ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO MOSTRA FONTE CARDÍACA NÃO SUSPEITADA EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL COM MAIS QUE 45 ANOS

Marcia Maiumi Fukujima 1, Solange Bernardes Tatani 2, Alexandre Santos Aguiar 3, Maria Elisabeth Matta de Rezende Ferraz 1, Silvio Francisco 1, Luiz Darcy Ferreira 2, Cláudia G Monaco 2, Juarez Ortiz 2, João Augusto Costa Lima 4, Alberto Alain Gabbai 1, Gilmar Fernandes do Prado 1.

1 – Universidade Federal de São Paulo – Setor de Urgências Neurológicas - neurologistas

2 – OMNI – Centro Diagnóstico em Cardiologia Não-Invasiva - cardiologistas

3 – consultor estatístico

4 – Johns Hopkins University – Departamento de Cardiologia - cardiologista

Este estudo teve suporte da Sigma Pharma.

## ENDEREÇO

Marcia Maiumi Fukujima

Escola Paulista de Medicina (UNIFESP) – Disciplina de Neurologia

Rua Botucatu 740, São Paulo, SP, Brazil

Cep 04023-900

## ABSTRACT

### TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY DISCLOSES UNEXPECTED CARDIAC SOURCES OF EMBOLUS IN STROKE PATIENTS AGED MORE THAN 45 YEARS

Cerebral embolism from cardiac source is an important cause of stroke, specially in patients younger than 45 years old. Objective: to describe the TEE findings in young and no-young stroke patients without any prior evidence of cardiac source for cerebral embolism. Method: Prospective study. 523 patients (267 men and 256 women) with ischemic stroke, without any evidence of cardiac abnormality, underwent to transesophageal echocardiography (TEE). Results: Ten percent were aged 45 years or less. Left ventricle hypertrophy, left atrial enlargement, spontaneous contrast in aorta, interatrial septum aneurysm, mitral and aortic valve calcification, aortic valve regurgitation, and atherosclerotic plaques in aorta were significantly more frequent in patients aged more than 45 years. 2.8% of no-young patients had thrombus in left heart. Conclusion: TEE is widely used to diagnose cardiac source of cerebral embolism in young patients, but it seems to be as useful for older ones, in whom cerebral embolism risk is underestimated; atherogenic and cardioembolic causes may actually coexist, and both should be treated.

**KEY WORDS:** stroke; cardiac embolism; transesophageal echocardiogram

## RESUMO

Embolia cerebral de fonte cardíaca é freqüentemente relacionada a AVC em jovem. Objetivo: descrever achados ecocardiográficos em jovens e não-jovens com AVC isquêmico, sem suspeita de fonte cardíaca. Método: estudo prospectivo. 523 pacientes (267 homens e 256 mulheres) com AVC isquêmico sem evidência de fonte cardíaca submeteram-se ao ecocardiograma transesofágico (ETE). Resultados: 10% dos pacientes tinha 45 anos ou menos. Hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento do átrio esquerdo, contraste espontâneo na aorta, aneurisma do septo interatrial, calcificação da válvula mitral e aórtica, insuficiência aórtica e placas de ateroma na aorta foram significativamente mais freqüentes nos pacientes com mais que 45 anos; 2.8% dos não-jovens apresentaram trombo nas câmaras esquerdas. Conclusão: ETE é amplamente sugerido na investigação de embolia em pacientes jovens, porém parece ser tão importante também no grupo de pacientes mais velhos, nos quais o risco de embolia cerebral é subestimado; etiologia cardioembólica e aterosclerótica coexistem, e ambas devem ser identificadas e tratadas para melhor prognóstico.

**PALAVRAS-CHAVE:** acidente vascular cerebral; embolia cardíaca; ecocardiograma transesofágico

## INTRODUÇÃO

Embolia cerebral de origem cardíaca é considerada causa de 15 a 45% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC), e vários estudos sugerem que seja a causa mais prevalente em pacientes com menos que 45 anos de idade **(1,2,3)**. A falta de critério qualitativo válido para o diagnóstico clínico de embolia cerebral de origem cardíaca e a coexistência de potencial fonte cardíaca e aterosclerose cerebral freqüentemente observada, fazem com que o diagnóstico seja presuntivo em várias situações. Não há consenso nem diretriz para o diagnóstico de embolia cerebral de origem cardíaca. Cerca de um terço dos pacientes com AVC têm alguma evidência clínica de potencial fonte cardíaca de embolia no exame físico, na radiografia do tórax ou eletrocardiograma.

As condições cardíacas clássicas associadas com embolia cerebral de origem cardíaca são fibrilação atrial não valvar, infarto agudo do miocárdio, aneurisma ventricular, doença reumática e próteses valvares; alguns estudos têm correlacionado algumas etiologias específicas a fontes cardíacas de embolia cerebral menos freqüentes como prolapso da válvula mitral, calcificação do anel mitral, endocardite trombótica não bacteriana, estenose calcificada da válvula aórtica, mixoma, embolia paradoxal por doença cardíaca congênita, cardiomiopatia dilatada não isquêmica e endocardite infecciosa **(1)**.

O envelhecimento produz alterações cardiovasculares, que inclui redução da elasticidade e complacência da aorta e de outras artérias, que levam a aumento da pressão arterial sistólica e aumento na impedância da ejeção do ventrículo esquerdo, com subsequente hipertrofia ventricular. Espessamento e calcificação valvar resultam na base da anel valvar aórtico e mitral gerando disfunção.

Calcificação da válvula aórtica está associada com doença aterosclerótica, em especial doença coronária. Vários tipos de arritmia estão associados com degeneração celular, e ocorrem preferencialmente nos idosos **(4)**.

O ecocardiograma transesofágico (ETE) foi inicialmente utilizado em 1971, e tem sido útil no diagnóstico de várias anormalidades cardíacas, algumas associadas a etiologia não suspeitadas de AVC: forame oval patente, comunicação atrial, aneurisma de septo atrial, placas de ateroma na aorta, contraste ecocardiográfico espontâneo, filamentos da válvula mitral, trombos intracardíacos, especialmente do apêndice atrial **(5,6,7)**. O ETE tem sido amplamente utilizado desde a década de 1980, quando houve uma melhora tecnológica relacionada aos transdutores e anestésicos tópicos **(3,8)**. É bem conhecida a superioridade do ETE comparada ao ecocardiograma transtorácico na detecção de anomalias citadas **(3,8,9,10,11,12)**, mas, mesmo assim, não é utilizada rotineiramente na investigação do AVC **(13)**. Alguns algoritmos para avaliação cardíaca até a década passada, incluía ETE para pacientes jovens, reservando-o aos idosos exclusivamente com evidência clínica de doença cardíaca **(9,14,15,16,17)**. Uma diretriz recente recomenda ETE para pacientes jovens com AVC e para os idosos (tipicamente com mais que 45 anos) somente com evento neurológico sem evidência de doença vascular cerebral ou outra causa óbvia **(18)**.

O objetivo deste estudo foi descrever os achados ecocardiográficos nos pacientes com AVC isquêmico (AVCI) jovens e não jovens sem evidência de fonte cardíaca de embolia cerebral. Nossa hipótese é que estamos subestimando o risco de embolia cerebral na população de pacientes mais velhos e portanto o ETE poderia ser útil em todos os pacientes com AVCI mesmo sem suspeita de fonte cardíaca para embolia.

## MÉTODO

**PACIENTES E DESENHO:** Estudo transversal com inclusão consecutiva no protocolo de 523 pacientes com AVC isquêmico, no período de novembro de 1998 a março de 2004. Os pacientes atendidos no Setor de Urgências Neurológicas da Disciplina de Neurologia, Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP) foram selecionados quando preencheram critérios de inclusão e assinaram consentimento informado. A avaliação e o diagnóstico dos pacientes foram realizados por neurologistas utilizando os critérios clínicos e tomográficos convencionais.

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:** portadores de fibrilação atrial, infarto miocárdico recente (últimos 6 meses); próteses valvares, déficit importante da função ventricular esquerda; contra-indicação absoluta para realização de ecocardiograma transesofágico (ETE); pacientes críticos ou dependentes de cuidados intra-hospitalares por mais de 14 dias.

Todos os pacientes receberam droga antiagregante plaquetária desde a internação, já que eram considerados portadores de AVC isquêmico do tipo aterotrombótico.

**GRUPOS:** foram considerados jovens pacientes com 45 anos ou menos, segundo critérios atuais, e aqueles com mais que 45 anos foram considerados não-jovens **(19)**. Para análise dos dados clínicos, dividimos a amostra em homens e mulheres, devido diferenças epidemiológicas conhecidas entre os sexos.

**ETE:** Os pacientes foram submetidos a ETE multiplanar, com sonda transesofágica de 5 mHz e com ecocardiógrafo Vingmed System V, no Centro de Cardiologia Não Invasiva. As imagens foram gravadas em videocassete para revisão posterior por 2 observadores. Os exames foram realizados sob anestesia tópica com

xilocaína *spray* a 10% e sob sedação endovenosa combinada de midazolam (1.5 mg/ml) e meperidina (50 mg/ml). Estudos contrastados foram feitos com injeção endovenosa rápida de solução com microbolhas (composta de 6ml de soro fisiológico 0,9%, 4ml de glicose 50% e 1ml de ar) no repouso, com tosse e durante manobra de Valsalva. Foram realizados os cortes habituais do exame transesofágico. Em cada exame ecocardiográfico, a presença das seguintes alterações foram anotadas: dilatação do átrio esquerdo; massas, trombos ou contraste espontâneo no interior dos átrios, apêndice atrial, aorta ou ventrículo esquerdo; aneurisma do septo interatrial; forame oval patente ou qualquer descontinuidade do septo interatrial; fibrose, filamentos, calcificações, degeneração mixomatosa, estenose ou regurgitação significativa das valvas mitral ou aórtica; dilatação, hipertrofia, disfunção difusa ou segmentar do ventrículo esquerdo; placas ateroscleróticas e trombos na aorta torácica. Forame oval patente foi diagnosticado se mais que três microbolhas foram detectadas no átrio esquerdo em cinco ciclos cardíacos, seguido a opacificação do átrio direito. Aneurisma do septo atrial foi diagnosticado quando expansão excessiva foi observada. Contraste ecocardiográfico espontâneo foi caracterizado por ecos suaves com movimentos circulares ou espirais dentro das câmaras cardíacas. Filamentos da válvula mitral foram definidas como uma projeção filamentar móvel aderida a superfície atrial dos folhetos mitrales ou aparelho subvalvar. O átrio esquerdo foi considerado aumentado de tamanho quando maior que 40mm. O ventrículo esquerdo foi considerado aumentado de tamanho quando o diâmetro diastólico foi maior que 50mm e hipertrofiado a espessura diastólica foi maior ou igual a 12mm. Placas ateroscleróticas na aorta ascendente, arco aórtico e aorta descendente tiveram a

medida de espessura máxima e foram classificados em 2 grupos: aquelas com menos que 4mm e aquelas com 4mm ou mais.

Imediatamente após cada exame foi providenciado um relatório com os resultados obtidos para ser enviado ao neurologista.

**MÉTODO ESTATÍSTICO.** Foram computadas proporções e intervalo de confiança de 95% para achados ecocardiográficos. Teste do Qui-quadrado foi feito para comparar proporções de cada grupo. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significantes. Os cálculos foram feitos utilizando-se pacote estatístico SPSS 12 (SPSS Inc., USA).

O financiador não interferiu na elaboração e condução deste estudo.



## RESULTADO

Houve 523 pacientes incluídos no estudo (267 homens e 256 mulheres); as idades variaram de 26 a 92 anos (média=62,8; DP=12,47). Cinquenta e quatro pacientes (10,3%) tinham idades de 45 anos ou menos (23 homens e 31 mulheres) e 469 pacientes (89,7%) tinham mais que 45 anos (244 homens e 225 mulheres).

Não ocorreram complicações na realização dos exames ecocardiográficos. Um paciente não pode ser submetido ao ETE devido esofagite detectada durante o procedimento.

Dentre os fatores de risco para aterotrombose, somente tabagismo apresentou diferença entre os sexos (Tabela 1).

Hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento do átrio esquerdo, contraste espontâneo na aorta, aneurisma de septo atrial, calcificação da válvula mitral, calcificação da válvula aórtica, insuficiência da válvula aórtica, e placas ateroscleróticas na aorta foram mais freqüentes nos pacientes com mais que 45 anos. Os achados ecocardiográficos são apresentados na tabela 2. Nem massa no átrio ou ventrículo esquerdo, nem filamentos da válvula mitral foram encontrados.

Quatro pacientes apresentaram fibrilação atrial intermitente não presente no atendimento de emergência, todos eles tinham mais que 45 anos. Quatro pacientes apresentaram aneurisma de aorta com sinais de dissecação (mulher de 43 anos, mulher de 46 anos, homem de 59 anos e homem de 58 anos). Em um paciente do grupo jovem, que tinha aneurisma dissecante da aorta e também trombo, e em 17 pacientes do grupo não-jovem (fibrilação atrial, aneurisma dissecante da aorta, estenose mitral, estenose aórtica ou trombo), a mudança de conduta terapêutica foi mandatória após o ETE.

Seis ETE foram considerados normais (14,3%) no grupo de pacientes jovens e 5 (1,4%) no grupo de pacientes não-jovens ( $p < 0,0001$ ).

## DISCUSSÃO

A proporção de pacientes jovens com AVC no presente estudo (10,8%) foi parecido com a proporção previamente relatada no Brasil (10,6% dos infartos cerebrais) **(20)**, e em outros países **(21)**, mostrando que AVC não é raro na população jovem.

Considerando que embolia cardíaca constitui uma importante etiologia de AVC nos pacientes jovens, (12 a 35% dos casos) **(2,19,22,23)**, e que pacientes com qualquer suspeita de fonte cardíaca de embolia cerebral foram excluídos do estudo, a proporção real deve ser maior ainda. Devido a baixa prevalência de aterosclerose nos jovens, as condições cardíacas são mais freqüentemente relacionadas à etiologia do AVC **(2,21,24)**.

Hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento do átrio esquerdo, aumento do ventrículo esquerdo, contraste espontâneo na aorta, calcificação da válvula mitral, calcificação da válvula aórtica, insuficiência da válvula aórtica, e placas ateromatosas na aorta são relacionadas ao envelhecimento e foram mais prevalentes no grupo de pacientes não-jovens como esperado. Forame oval patente ocorreu no grupo de pacientes não-jovens na mesma proporção do grupo de jovens. Forame oval patente e aneurisma do septo atrial são tipicamente relacionados a AVC criptogênico **(25)**.

Fibrilação atrial e infarto do miocárdio são mais prevalentes em pacientes mais idosos, e são considerados as principais fontes de embolia **(1)**. Porém, neste estudo, pacientes com suspeita de alguma fonte cardíaca de embolia foram previamente excluídos, sendo, portanto, os achados ecocardiográficos inesperados. Cabral e colaboradores estudaram uma população semelhante, sem fonte cardíaca

de embolia cerebral e encontraram também mais anormalidades cardíacas no grupo de pacientes mais velhos **(26)**. Relatamos previamente que 16% dos pacientes tiveram o tratamento modificado após o ECO-TE (14% dos pacientes receberam anticoagulação oral e um paciente submeteu-se a tratamento cirúrgico da dissecação do aneurisma de aorta), levando a um significativo impacto clínico **(27)**.

Nas diretrizes atuais de aplicação clínica do ecocardiograma, este é recomendado para pacientes jovens, tipicamente com menos que 45 anos, com evento cerebrovascular, e para pacientes idosos, tipicamente com mais que 45 anos, com evento neurológico sem evidência de doença cerebrovascular ou outra causa óbvia. Como o envelhecimento geralmente está relacionado a causas óbvias de AVCI, considerado evento aterosclerótico, outras etiologias não costumam ser rotineiramente investigadas **(14)**. Na última diretriz brasileira de ecocardiograma também estabelece-se como recomendação de classe 1, o ecocardiograma para pacientes jovens (<45 anos) com AVC agudo, e para pacientes maiores que 45 anos sem evidência de doença cerebrovascular e para AVC com doença cerebrovascular preexistente com suspeita de embolia; também faz recomendação classe 2 de ecocardiograma para sintoma neurológico agudo em pacientes com doença cerebrovascular preexistente, e para pacientes com AVC, nos quais ecocardiograma não interferiria no diagnóstico ou tratamento **(28)**.

Estudos clínicos **(29)** ou de revisão **(9,17,30)** recomendam ecocardiograma com as mesmas restrições das atuais diretrizes, isto é, somente para pacientes com AVC e fibrilação atrial, doença coronária ou outra doença cardíaca. Poucos estudos recomendam ecocardiogramas para pacientes sem suspeita clínica de fonte cardíaca de embolia cerebral **(5)**.

No nosso estudo encontramos no grupo de pacientes não-jovens 13 casos (2,8%) com algum trombo, 6 pacientes (1,3%) com estenose da válvula mitral ou aórtica, 2 pacientes (0,4%) com dissecação da aorta, 4 (0,9%) com fibrilação atrial intermitente. No grupo de pacientes jovens foram feitos 54 ETE e encontramos um caso de trombo, enquanto no grupo não-jovem alteração da conduta foi mandatória para cada 21 ETE.

ETE é amplamente usado para diagnóstico de fonte cardíaca de embolia cerebral em pacientes jovens, mas parece ser também útil para pacientes não-jovens, nos quais causas cardíacas e aterogênicas podem coexistir. Nesses pacientes o diagnóstico etiológico do AVC é ainda mais difícil e pode ser multifatorial. Cada causa deve ser prontamente identificada e tratada, reduzindo recorrências.

## REFERÊNCIAS

1. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol 1986; 43:71-84
2. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. Arch Neurol 1989;46:727-743.
3. Hinchey JA, Furlan AJ, Barnett HJM. Cardiogenic brain embolism: incidence, varieties, and treatment. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone, 1998:1089-1119
4. Cheitlin MD, Zipes DP. Cardiovascular disease in the elderly. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001:2019-2037
5. O'Brien PJ, Thiemann DR, McNamara RL, Roberts JW, Raska I, Oppenheimer SM, Lima JAC. 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
6. Mendel T, Pasierski T, Szwed H, Baranska-Gieruszczak M, Czlonbowska A. Transesophageal echocardiographic findings in patients with anterior and posterior circulation infarcts. Acta Neurol Scand 1998; 97:63-67
7. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction – clinical consequences and vascular concomitants: The Lausanne Stroke Registry. Neurology 1991; 41:855-859

8. Cujec B, Polasek P, Voel C, Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 1991; 22:727-733
9. Lindower PD, Gutterman DD. Detection of cardioembolic sources with echocardiography. *Comprehensive Therapy* 1994; 20:174-180
10. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:66-72
11. Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiography. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001: 160-236
12. McNamara RL, Lima JAC, Whelton PK, Powe NR. Echocardiographic identification of cardiovascular sources of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1997; 127:775-787
13. Warner MF, Monah KI. Routine transesophageal echocardiography for cerebral ischemia. Is it really necessary? *Arch Intern Med* 1996; 156:1719-1723
14. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) *Circulation* 1990; 82: 2323 - 2345.
15. DeRook FA, Comess KA, Albers GW, Popp RL. Transesophageal echocardiography in the evaluation of stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117:922-932

16. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Walsh WF, Grimm RA, Stewart WJ, Thomas JD. Selection of patients for transesophageal echocardiography after stroke and systemic embolic events: role of transthoracic echocardiography. *Stroke* 1995; 26:1820-1824
17. Husain AM, Alter M. Transesophageal echocardiography in diagnosing cardioembolic stroke. *Clin Cardiol* 1995; 18:705-708
18. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to update the 1997 Guideline for the Clinical application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1278-1290
19. Blečić S, Bogousslavski J. Stroke in young adults. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone, 1998:1001-1012
20. Siqueira Neto JI, Santos JC, Fabio SC, Sakamoto A. Cerebral infarction in patients aged 15 to 40 years. *Stroke* 1996; 27:2016-2019
21. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992; 10:113-124
22. Adams HP Jr, Butler MJ, Biller J, Toffol GJ. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 1986; 43:793-796
23. Biller J, Johnson MR, Adams HP Jr, Kerber RE, Toffol GJ, Butler MJ. Echocardiographic evaluation of young adults with nonhemorrhagic cerebral infarction. *Stroke* 1986; 17:608-612



24. Olsen TS, Skriver EB, Herning M. Cause of cerebral infarction in the carotid territory: its relation to the size and the location of the infarct and to the underlying vascular lesion. *Stroke* 1985; 16:459-466
25. Cabanes L, Mas JL, 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. *Stroke* 1993; 24:1865-1873
26. Cabral S, Oliveira F, Pereira S, Caiado L, Oliveira A, Torres S, Gomes L. Transesophageal echocardiography in the assessment of patients presenting with ischemic cerebral events without previous evidence of a cardiac source of emboli. *Rev Port Cardiol* 2001;20:247-58.
27. Tatani SB, Fukujima MM, Lima JAC, 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
28. Campos F<sup>o</sup> O, Zielinsky P, Ortiz J. Diretriz para indicações e utilizações da ecocardiografia na prática clínica. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82(supl II):11-34
29. Labovitz AJ, for the STEPS Investigators St. Louis, Mo. Transesophageal echocardiography and unexplained cerebral ischemia: a multicenter follow-up study. *Am Heart J* 1999; 137:1082-1087
30. Autore C, Cartoni D, Piccininno M. Multiplane transesophageal echocardiography and stroke. *Am J Cardiol* 1998; 81:79G-81G

Tabela 1 – Fatores de risco ateroscleróticos em homens e mulheres com AVC, segundo grupos de idade.

	Mulheres (n=256)			Homens (n=267)		
	≤ 45 anos	>45 anos	p	≤ 45 anos	>45 anos	p
	(n=31)	(n=225)		(n=23)	(n=244)	
Hipertensão	18	192	0,0002	14	189	0,0748
Diabetes melito	4	69	0,0400	2	60	0,0844
AVC progresso	5	53	0,3544	5	60	0,7607
Doença coronária	2	26	0,3933	4	42	0,9827
Tabagismo	20	49	<0,0001	16	107	<b>0,0180</b>

Teste do Qui-quadrado

Tabela 2 – Achados ecocardiográficos em pacientes jovens e não-jovens.

Achados ecocardiográficos	≤ 45 anos (N=54)			> 45 anos (N=469)			p
	N	proporção	95%Intervalo de Confiança	N	proporção	95%Intervalo de Confiança	
Hipertrofia do ventrículo esquerdo	8	0.1481	0.0662 – 0.2712	200	0.4264	0.3812 – 0.4726	<b>0.0001</b>
Aumento do atrio esquerdo	3	0.0556	0.0116 – 0.1539	128	0.2729	0.2331 – 0.3157	<b>0.0005</b>
Aumento do ventrículo esquerdo	6	0.1111	0.0419 – 0.2263	101	0.2154	0.1790 – 0.2554	0.0721
Contraste espontâneo no átrio esquerdo	4	0.0741	0.0206 – 0.1789	77	0.1642	0.1318 – 0.2009	0.0831
Contraste espontâneo no ventrículo esquerdo	0	0		21	0.0448	0.0279 – 0.0676	0.1125
Contraste espontâneo na aorta	0	0		45	0.0959	0.0708 – 0.1263	<b>0.0173</b>
Trombo no átrio esquerdo	0	0		5	0.0107	0.0035 – 0.0247	0.4458
Trombo no ventrículo esquerdo	0	0		3	0.0064	0.0013 – 0.0186	0.5556
Trombo na aorta	1	0.0185	0.0005 – 0.0989	5	0.0107	0.0035 – 0.0247	0.6076
Aneurosma do septo atrial	0	0		38	0.0810	0.0580 – 0.1095	<b>0.0298</b>
Forame oval patente	15	0.2778	0.1646 – 0.4164	111	0.2367	0.1989 – 0.2778	0.5036
Calcificação da válvula mitral	0	0		91	0.1940	0.1592 - 0.2328	<b>0.0004</b>
Calcificação da válvula aórtica	1	0.0185	0.0005 – 0.0989	155	0.3305	0.2880 – 0.3751	<b>&lt;0.0001</b>
Regurgitação da válvula mitral	34	0.6296	0.4874 – 0.7571	349	0.7441	0.7021 – 0.7830	0.0719
Regurgitação da válvula aórtica	7	0.1296	0.0537 – 0.2490	193	0.4115	0.3666 – 0.4576	<b>0.0001</b>
Placa aterosclerótica <4mm na aorta	12	0.2222	0.1204 – 0.3560	239	0.5096	0.4633 – 0.5557	<b>0.0001</b>
Placa aterosclerótica >4mm na aorta	2	0.0370	0.0045 – 0.1275	125	0.2665	0.2270 – 0.3090	<b>0.0002</b>
Degeneração vlvr mixematosa	0	0		4	0.0085	0.0023 – 0.0217	0.4957
Estenose mitral	1	0.0185	0.0005 – 0.0989	3	0.0064	0.0013 – 0.0186	0.3329
Estenose aórtica	0	0		3	0.0064	0.0013 – 0.0186	0.5556

Teste do Qui-quadrado



### **3. COMENTÁRIOS**

## COMENTÁRIOS

O ensaio clínico segue com o acompanhamento e observação dos desfechos clínicos de recorrência do evento vascular, infarto agudo do miocárdio ou morte, conforme randomização para diferentes doses de AAS. Até o momento 25 pacientes (4,8%) tiveram novo evento vascular cerebral, 7 (1,3%) infarto agudo do miocárdio e 21 (4,0%) óbitos, sendo 17 eventos combinados.

O seguimento por tempo maior será necessário para posteriores análises de sobrevida e possíveis correlações com achados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos. Até o momento, também, não houve diferença na ocorrência de eventos para as diferentes doses de AAS.

## **4. ANEXOS**

ANEXO 1 - Protocolo " Acidente Vascular Cerebral X Eco Transesofágico X Dosagem de ácido acetilsalicílico" apresentado ao Comitê de Ética (1998).

## **OMNI - JOHNS HOPKINS HOSPITAL - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**PROTOCOLO:** Acidente Vascular Cerebral X Eco Transesofágico X Dosagem de ácido acetilsalicílico

### **INTRODUÇÃO:**

O papel cada vez mais importante assumido pelo acidente vascular cerebral (AVC) como causa de mortalidade e invalidez é uma realidade. Uma visão estatística geral nos mostra que aproximadamente 500.000 eventos ocorrem por ano nos Estados Unidos, sendo 147.800 fatais. Além disso, o acidente vascular cerebral também é responsabilizado por cerca de 2.000.000 casos de invalidez permanente.

A fisiopatologia do AVC é muito variada, porém fonte emboligênica cardiovascular é responsabilizada por cerca de 30% de todos os casos. Os pacientes considerados de alto risco cardíaco incluem os portadores de estenose mitral, de fibrilação atrial (reumática e não reumática), de miocardiopatia dilatada, de próteses valvares e de infarto miocárdico recente. Em adição a estas afecções, um número significativo de outras anormalidades cardíacas tem sido associadas com AVCs. Estas anormalidades incluem foramen oval patente, comunicação interatrial, aneurisma do septo atrial, degeneração mixomatosa da valva mitral, calcificação do anel mitral, placas ateromatosas da aorta, contraste ecocardiográfico espontâneo, "strands" em valva mitral e trombos intra-cavitários (especialmente em apêndice atrial esquerdo). Na detecção destas anormalidades a ecocardiografia transesofágica apresenta altas sensibilidade e especificidade. Este estudo testa a hipótese de que este método diagnóstico pode estratificar o risco do paciente com AVC apresentar um novo evento isquêmico.

Os efeitos antitrombóticos do ácido acetil salicílico só foram descritos na década de 70, sendo que hoje já está bem definido que esta droga reduz o risco de infarto do miocárdio, AVC e óbito de origem cardiovascular. Porém para pacientes com doença cerebrovascular ainda existem muitas dúvidas



quanto a dose ideal para prevenção secundária de novos eventos. Esta determinação é dificultada pois a relativa eficácia da droga varia entre populações com diferentes mecanismos do AVC, confundindo comparações indiretas. A proposta deste estudo é determinar numa selecionada população de pacientes com AVC isquêmico a dose ótima para a prevenção de novos ictus.

### **OBJETIVOS:**

1. Estratificar o risco de novo episódio de acidente vascular cerebral (AVC) e de eventos cardiovasculares em pacientes sem evidência clínica de fonte emboligênica cardíaca, através do ecocardiograma transesofágico (ETE), segundo protocolo desenvolvido pela Cardiologia do Johns Hopkins Hospital.
2. Estabelecer a dose ideal de ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de novos eventos isquêmicos cerebrais.

### **POPULAÇÃO ALVO:**

Serão **incluídos** no protocolo de estudo 600 pacientes com AVC instalado ou transitório (sintomas com duração de pelo menos 24 horas), independente de idade, sexo ou raça, atendidos no Pronto-socorro de Neurologia da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP).

Serão **excluídos** do estudo portadores de: fibrilação atrial; infarto miocárdico recente (últimos 6 meses); próteses valvares; déficit importante da função ventricular esquerda ( FE < 20%); contra-indicação absoluta para realização de ETE e de uso de AAS; AVC hemorrágico (diagnosticado por tomografia computadorizada do crânio); pacientes críticos ou dependentes de cuidados intra-hospitalares; necessidade de internação por mais de 15 dias.

Os pacientes só farão parte do estudo diante de consentimento por escrito.

### **MÉTODOS:**

Todos os pacientes serão submetidos à ETE multiplanar, após a alta hospitalar (dentro de 15 dias após a alta), com sonda transesofágica de 5 MHz em ecocardiógrafo Vingmed System V, no Centro de Cardiologia Não Invasiva

(OMNI). As imagens serão gravadas em videocassete para posterior revisão por 2 observadores (duplo cego). O exame será realizado com anestesia tópica faríngea com xilocaína spray a 10% e sob sedação endovenosa combinada de midazolam (1.5 mg/ml) e meperidina (50 mg/ml). Estudos contrastados serão feitos através de injeção rápida em veia periférica de solução com microbolhas (composta de soro fisiológico 0.9% - 6 ml, glicose 50% - 4 ml e ar - 1 ml), no repouso, com tosse e durante manobra de Valsalva.

***Alterações a serem avaliadas:***

Através dos cortes habituais, serão analisadas a presença de: dilatação do átrio esquerdo; massas, trombos ou contraste espontâneo no interior dos átrios, apêndice atriais ou ventrículo esquerdo; disfunção do apêndice atrial esquerdo, aneurisma do septo interatrial, foramen oval patente ou qualquer descontinuidade do septo interatrial; vegetações, fibrose, “strands”, calcificações, degeneração mixomatosa, estenose ou regurgitação significativa das valvas mitral ou aórtica; dilatação, hipertrofia, disfunção difusa ou segmentar do ventrículo esquerdo; placas ateroscleróticas e trombos na aorta torácica. O diagnóstico destas alterações seguirão os critérios clássicos. A detecção destas anormalidades obedecerá sistemática da ficha vigente.

***Acompanhamento clínico:***

Durante este período, após a realização do ETE todos os pacientes receberão AAS, sendo divididos em três grupos randomizados (segundo tábua de números randômicos), constituídos por 200 pacientes cada. Um grupo receberá a droga na dosagem de 100 mg, o segundo na dosagem de 160 mg e o terceiro a dose de 350 mg. Os pacientes que ao ETE apresentarem trombos endocavitários ou com outra indicação de terapêutica anticoagulante serão excluídos. A medicação será oferecida pela indústria farmacêutica – Sygma Pharma em frascos identificados como A, B ou C dependendo da dosagem, contendo 30 comprimidos indistinguíveis entre si, com mesmo tamanho e cor. Nem os pacientes nem a equipe médica que os acompanhará serão conhecedores da dosagem que os pacientes estarão recebendo. Os pacientes serão acompanhados mensalmente pela equipe de Neurologia da Escola Paulista de Medicina, onde receberão gratuitamente a medicação, por período de 12 meses.

***Eventos a serem avaliados durante período de observação:***

Neste intervalo será de interesse especial a ocorrência de novos eventos isquêmicos cerebrais, óbito de origem cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou outros eventos isquêmicos cardíacos, embolias periféricas e efeitos contralaterais do AAS (“rush” cutâneo, intolerância gástrica e especialmente sangramento gastrointestinal). A interrupção do tratamento com AAS diante destes eventos ficará a critério médico, sem exclusão dos mesmos do protocolo (“intention to treat”). Serão considerados também outros dados clínicos como história prévia de eventos isquêmicos cerebrais, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, coronariopatia, além de outras medicações a serem utilizadas para controle destas afecções. A observação clínica obedecerá sistemática das fichas em anexo e serão aplicadas escalas de avaliação funcional (Escala de Barthel) e de avaliação neurológica (Escala Neurológica Canadense).

#### **FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO:**

1. Paciente é admitido no PS de Neurologia da EPM
2. Diagnóstico de AVC pela equipe do PS de Neurologia da EPM
3. Tomografia computadorizada do crânio
4. Critérios de inclusão – exclusão
5. Alta com ETE e retorno marcados
6. Marcação do ETE na OMNI-CCNI
7. Realização do ETE
8. 1ª consulta no Ambulatório de Neurologia
9. Termo de consentimento
10. Inclusão formal no “trial” com preenchimento da ficha clínica
11. Randomização do paciente (recebimento da senha)
12. Recebe 1º frasco de medicação
13. Retorno mensal no Ambulatório Neurologia para controle da medicação

#### **Médicos envolvidos no protocolo:**

OMNI: Dra. Solange Bernardes Tatani

Dr. Luiz Darcy Cortez Ferreira

Dra. Claudia G. Monaco Gheffer

Dra. Samira M. Borges Leal

EPM-UNIFESP: Prof. Dr. Gilmar Fernandes do Prado

Prof. Dr. Alberto Alain Gabbai

Dra. Marcia Maiumi Fukujima

Dr. Fernando Nakandakare

Dra. Maria Elizabeth Matta de Rezende Ferraz

Dra. Enedina Maria Lobato

Dr. Silvio Francisco

Dra. Clelia Maria Franco Ribeiro

Dr. Orlando Barsottini

## **REFERÊNCIAS:**

- O'Brien PJ, Thiemann DR, McNamara R, 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
- McNamara R, Lima J A C, Whelton P K and Powe N R. Echocardiographic identification of cardiovascular sources of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analysis. *Ann Int Med* 1997; 127:775-787.
- Cast (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Cast: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
- Hart R G, Harrison M J G. Aspirin Wars. The optimal dose of aspirin to prevent stroke. *Stroke* 1996;27:585-587.
- Barnett H J M, Kaste M, Meldrum H, Eliasziw M. Aspirin dose in stroke prevention. Beautiful hypotheses slain by ugly facts. *Stroke* 1996;27:588-592.
- Algra A, Gijn JV. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J. Neurology* 1996;60:197-199.

- Patrono C and Roth G J. Aspirin in ischemic cerebrovascular disease. How strong is the case for a different dosing regimen? *Stroke* 1996;27:756-760.

ANEXO 2 - Ficha de consentimento esclarecido.

**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - HOSPITAL SÃO PAULO**

**OMNI SERVIÇOS DIAGNÓSTICOS**

**PROTOCOLO AVC - ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO - AAS**

***Informações para o paciente/ responsável:***

Se o Sr(a) concordar, irá participar do que chamamos *Ensaio Clínico* “Ecotranseofágico e tratamento com Ácido Acetil Salicílico de pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico”.

Leia atentamente as informações aqui contidas, pedindo esclarecimentos sempre que surgirem dúvidas.

A indústria Farmacêutica *Sygma Farma* está realizando uma pesquisa para avaliar a eficácia de diferentes doses de Acido Acetil Salicílico (AAS) para pacientes portadores de Acidente Vascular Cerebral do tipo isquêmico (AVCI). O AAS demonstrou-se útil no tratamento e prevenção do AVCI há várias décadas e é a droga classicamente usada para estas finalidades, só diferindo quanto à padronização das doses ideais. Constitui tratamento seguro e bem tolerado.

Antes de convocá-lo (a), este ensaio clínico foi avaliado e aprovado por um grupo de pessoas especializadas que chamamos Comitê de Ética Médica, que consideraram os riscos e benefícios e aprovaram sua eventual participação neste estudo.

Após seu consentimento, o Sr(a) iniciará o tratamento com AAS, numa dose de 100 ou 160 ou 325 mg/dia, que será sorteada. Lembramos que as doses utilizadas mundialmente variam de 20 a 3.000 mg/d, sendo as doses testadas neste estudo, bastante seguras e dentro do espectro terapêutico.

Os efeitos adversos do AAS mais comumente observados até o momento incluem queimação gástrica e desconforto abdominal e reação cutânea.

O Sr(a) será submetido, em caráter excepcional, a consulta/avaliação mensal, que consistirá de questionário, exame clínico e neurológico, durante 12 meses; após este período, continuará sendo acompanhado pelo ambulatório de Doenças

Neurovasculares da Disciplina de Neurologia da EPM-UNIFESP, em caráter rotineiro, com consultas de periodicidade variável, segundo a necessidade.

O Sr(a) deve comunicar seu médico imediatamente caso esteja se submetendo ou vá iniciar outros tratamentos e/ou uso de outras medicações durante sua participação neste estudo.

O Sr(a) será submetido a um Ecocardiograma Transesofágico (ETE) após a alta hospitalar, dentro de um período de 15 dias no Centro de Cardiologia Não Invasiva (OMNI), sito à Rua Cubatão, 726. Este é um exame comumente utilizado e será marcado pelo médico responsável pela alta hospitalar e não será cobrado nenhum valor para realizá-lo. O exame será realizado segundo procedimento padrão com anestesia tópica faringea com xilocaína spray 10% e será realizada sedação endovenosa suave com midazolam (1,5 mg/ml) e meperidina (50 mg/ml), que são as doses habitualmente utilizadas para este tipo de procedimento. Será realizada uma injeção em veia periférica de solução composta de soro fisiológico 0,9% (6ml), glicose 50% (4 ml) e ar (1ml), conforme padronizado para o método. As imagens serão gravadas para revisão do laudo.

O Sr(a) será avisado se achados significativos forem encontrados em seus exames que possam afetar sua disposição em continuar participando desse estudo.

O Sr(a) poderá recusar participar deste estudo ou sair dele a qualquer momento sem afetar seu tratamento médico futuro, porém é importante comunicar essa decisão ao seu médico imediatamente, para que novas providências sejam tomadas no sentido de dar continuidade ao seu tratamento.

Se for para seu benefício, do ponto de vista médico ou se o tratamento causar-lhe algum tipo de risco, o Sr(a) será excluído do estudo.

Se o Sr(a) não seguir corretamente os procedimentos orientados, seu médico poderá interromper sua participação na pesquisa a qualquer momento.

No caso de distúrbios funcionais ou lesões que se estabeleçam durante a pesquisa, a equipe médica providenciará o tratamento necessário para o Sr(a), desde que seja constatada uma relação direta entre o surgimento dos sintomas e o uso da droga em estudo.

Nenhuma forma de pagamento será oferecida por sua participação nesta pesquisa.

Independentemente da participação no Ensaio Clínico, o Sr(a) será atendido e acompanhado no Setor de Doenças Neurovasculares, submetendo-se a rotina de investigação diagnóstica que inclui exames de sangue, eletrocardiograma, radiografia de tórax e tomografia computadorizada do crânio, que são realizados conforme necessidade, e orientações vigentes no setor, relativas a reabilitação e tratamento e controle de doenças associadas. O Sr(a) será encaminhado(a) para outros especialistas se houver necessidade.

As informações existentes no seu prontuário médico poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa, pelos representantes da patrocinadora e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou para publicação, isto será feito de forma codificada para que a confidencialidade seja mantida.

As mulheres só poderão ingressar nesta pesquisa se não estiverem grávidas e serão excluídas do estudo se engravidarem durante o período de tratamento, sendo de sua responsabilidade a imediata comunicação de tal situação.

No caso de pacientes menores de idade, incapacitados mentalmente ou que não possam assinar, um representante autorizado legalmente deverá assinar a autorização para a participação no estudo.

Este termo de consentimento será feito em 2 vias: uma permanecerá em poder do pesquisador e a outra ficará com o Sr (a). Procure consultar este termo de consentimento sempre que tiver dúvidas quanto à pesquisa.

Se o Sr(a) tiver qualquer dúvida relacionada ao estudo ou no caso de alguns problemas causado pelo remédio, ligue para:

-Médicos responsáveis:

Gilmar Fernandes do Prado - 5575-5240

Marcia Maiumi Fukujima - 5575-5240; 5576-4139

Solange Bernardes Tatani - 884-3211



## CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu ..... concordo voluntariamente em participar do ensaio clínico “Ecotransesofágico e tratamento com Ácido Acetil Salicílico de pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico”.

Os detalhes deste estudo foram satisfatoriamente explicados e todas as minhas dúvidas respondidas.

---

( assinatura do paciente)

---

(assinatura do responsável no caso de crianças/ incapacitados mentalmente ou fisicamente)

Nome:

Parentesco:

Declaro que expliquei pessoalmente este termo de consentimento informado, respondendo as dúvidas apresentadas.

---

(assinatura do pesquisador responsável)

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

ANEXO 3 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo/  
Universidade Federal de São Paulo.

ANEXO 4 - Artigo aprovado para publicação (*Arq Neuropsiquiatr* ISSN 0004-282X)

TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY DISCLOSES UNEXPECTED  
CARDIAC SOURCES OF EMBOLUS IN STROKE PATIENTS AGED MORE THAN 45  
YEARS

Marcia Maiumi Fukujima 1, Solange Bernardes Tatani 2, Alexandre Santos Aguiar 3,  
Maria Elisabeth Matta de Rezende Ferraz 1, Silvio Francisco 1, Luiz Darcy Ferreira 4,  
Cláudia G Monaco 4, Juarez Ortiz 4, João Augusto Costa Lima 5, Alberto Alain Gabbai  
1, Gilmar Fernandes do Prado 1.

1 – São Paulo Federal University – Division of Neurological Emergencies - neurologists

2 – São Paulo Federal University – Division of Cardiology - cardiologist

3 – statistical consultant - MD

4 – OMNI – Non-invasive Cardiological Diagnosis Center - cardiologists

5 - Johns Hopkins University – Division of Cardiology - cardiologist

This study was supported by Sigma Pharma.

ADDRESS

Marcia Maiumi Fukujima

Escola Paulista de Medicina (UNIFESP) – Disciplina de Neurologia

Rua Botucatu 740, São Paulo, SP, Brazil

Cep 04023-900

maiumi@neuro.epm.br

## ABSTRACT

Cerebral embolism from cardiac source is an important cause of stroke, specially in patients younger than 45 years old. Objective: to describe the TEE findings in young and no-young stroke patients without any prior evidence of cardiac source for cerebral embolism. Method: Transversal study. 523 patients (267 men and 256 women) with ischemic stroke, without any evidence of cardiac abnormality, underwent to transesophageal echocardiography (TEE). Results: Ten percent were aged 45 years or less. Left ventricle hypertrophy, left atrial enlargement, spontaneous contrast in aorta, interatrial septum aneurysm, mitral and aortic valve calcification, aortic valve regurgitation, and atherosclerotic plaques in aorta were significantly more frequent in patients aged more than 45 years. 2.8% of no-young patients had thrombus in left heart. Conclusion: TEE is widely used to diagnose cardiac source of cerebral embolism in young patients, but it seems to be as useful for older ones, in whom cerebral embolism risk is underestimated; atherogenic and cardioembolic causes may actually coexist, and both should be treated.

KEY WORDS: stroke; cardiac embolism; transesophageal echocardiogram

## RESUMO

ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO REVELA FONTE CARDÍACA DE EMBOLIA CEREBRAL EM PACIENTES COM AVC E MAIS QUE 45 ANOS.

Embolia cerebral de fonte cardíaca é frequentemente relacionada a AVC em jovem. Objetivo: descrever achados ecocardiográficos em jovens e não-jovens com AVC isquêmico, sem suspeita de fonte cardíaca. Método: estudo transversal. 523 pacientes (267 homens e 256 mulheres) com AVC isquêmico sem evidência de fonte cardíaca submeteram-se ao ecocardiograma transesofágico (ECOTE). Resultados: 10% dos pacientes tinha 45 anos ou menos. Hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento do átrio esquerdo, contraste espontâneo na aorta, aneurisma do septo interatrial, calcificação da válvula mitral e aórtica, insuficiência aórtica e placas de ateroma na aorta foram significativamente mais frequentes nos pacientes com mais que 45 anos. 2.8% dos não-jovens apresentaram trombo nas câmaras esquerdas. Conclusão: ECOTE é amplamente sugerido na investigação de embolia em pacientes jovens, porém parece ser tão importante também no grupo de pacientes mais velhos, nos quais o risco de embolia cerebral é subestimado; etiologia cardioembólica e aterosclerótica coexistem, e ambas devem ser identificadas e tratadas para melhor prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: acidente vascular cerebral; embolia cardíaca; ecocardiograma transesofágico

## INTRODUCTION

Cerebral embolism from cardiac source (CECS) is considered the cause of 15 to 45% of all strokes, and many studies suggest that it is more prevalent in patients younger than 45 years old **(1,2,3)**. The absence of qualitatively valid criteria for the clinical diagnosis of CECS, and the frequent coexistence of a potential cardiac source of emboli and cerebral atherosclerosis, make the diagnosis presumptive in many situations. There is neither consensus nor guidelines for diagnosis of CECS. About one third of all stroke patients have some clinical evidence of potential cardiac source of embolism by physical examination, chest roentgenogram or electrocardiogram **(2)**.

The classical cardiac conditions associated with CECS are nonvalvular atrial fibrillation, acute myocardial infarction, ventricular aneurysm, rheumatic heart disease, and prosthetic valves, and some studies have correlated specific entities to less common potential cardiac source of cerebral embolism: mitral valve prolapse, mitral annulus calcification, nonbacterial thrombotic endocarditis, calcified aortic valve stenosis, myxoma, paradoxical embolism and congenital heart disease, nonischemic dilated cardiomyopathy, and infective endocarditis **(1)**.

Aging produces major cardiovascular changes, including decreased elasticity and compliance of the aorta and other arteries, that leads to higher systolic arterial pressure and increased impedance to left ventricle ejection, and subsequent left ventricle hypertrophy. Heart valves thicken and calcification result at the basis of aortic valve and mitral annulus causing valve dysfunction. Aortic valve calcification is associated with atherosclerotic disease, specially coronary artery disease. Various types of arrhythmia are associated with cell degeneration, and occur preferentially in the elderly **(4)**.

The transesophageal echocardiography (TEE) was first used in 1971, and has been very useful in the diagnosis of many cardiac abnormalities, some of them associated to unsuspected etiology for stroke, as follows: patent foramen ovale, atrial communication, atrial septal aneurysm, aortic atheromatous plaques, echocardiographic spontaneous contrast, mitral valve strands, intracardiac thrombus specially in left appendage **(5,6,7)**. The TEE has been more widely used since the eighties when technical improvements mostly regarding transducers, and topic anesthetic procedures were achieved **(3,8)**. It is well known the superiority of TEE compared to transthoracic echocardiography to detect the above mentioned abnormalities **(3,8,9,10,11,12)**, but even so, it is not widely used in the stroke investigation **(13)**.

Some algorithms for cardiac evaluation, until last decade, included TEE for young stroke patients, and for older only if there was some evidence of cardiac disease **(9,14,15,16,17)**. A recent guideline recommend echocardiography for young stroke patients and for older patients (typically more than 45 years) only with neurological events without evidence of cerebrovascular disease or other obvious cause **(18)**.

The objective of this study was to describe the TEE findings in young and no-young stroke patients without any prior evidence of cardiac source for cerebral embolism. Our hypothesis is that we are underestimating cerebral embolism risk in an older population and therefore it would be useful to submit every patient with acute stroke to TEE in order to diagnose unsuspected sources of embolism.

## **METHOD**

**Patients and design:** Transversal study with consecutive inclusion of 523 adult patients between November 1998 and March 2004. Patients were admitted to the Division of Neurological Emergencies of São Paulo Hospital at Federal University of São Paulo, and were enrolled if they fulfilled the entry criteria, and signed the consent form. The diagnosis of ischemic stroke were performed by neurologists following a standard protocol including clinical examination and brain CT scan. The selected patients underwent TEE up to 15 days after stroke.

**Exclusion criteria:** patients bearing any clinical suspicion of cardioembolism like atrial fibrillation, recent myocardial infarction (in the last 6 months), prosthetic cardiac valves, severe impairment of cardiac function, formal contraindication for TEE, critical care required or those hospitalized for more than 14 days were excluded from the study.

**Group assignment:** based on current criteria patients aged 45 or less were considered young, and those aged more than 45 years were considered no-young **(19)**. To analyze clinical data we split our sample into male and female groups because known epidemiological differences among them.

**TEE:** multplane transesophageal echocardiography with a 5MHz transesophageal probe (Vingmed echocardiography System V) were performed to the selected patients. Images were recorded on videotape for later review by two observers. TEE examinations were performed after administration of topical anesthesia with an aerosolized 10% solution of lidocaine and intravenous sedation with midazolam (1.5mg/ml) and meperidine (50mg/ml). Contrast studies were performed through rapid injection of microbubble solution (6ml of isotonic saline 0.9%, 4ml of glucosis 50%, and

1ml of air) in the peripheral vein at rest, during coughing, and Valsalva maneuver. A comprehensive TEE examination was performed with standardized scan planes. The following abnormalities were evaluated: left atrium enlargement, presence of masses, thrombi, or spontaneous contrast either inside the atrium or at the atrial appendage or left ventricle, interatrial septum aneurysm; patent foramen ovale, or any interatrial septal communication; fibrosis, mitral valve strands, calcifications, myxomatous degeneration, significant stenosis, or regurgitation of the mitral or aortic valve; enlargement, hypertrophy, left ventricle segmental or global dysfunction; and also atherosclerotic plaques or thrombi in the thoracic aorta. Patent foramen ovale was diagnosed if more than three microbubbles were detected in the left atrium within 5 cardiac cycles, following the opacification in the right atrium. Interatrial septal aneurysm was diagnosed when excessive expansion was observed. Spontaneous echo contrast was characterized by smooth echoes with circular or spiral movement inside cardiac chambers. Mitral valve strands were defined as a thin mobile filamentous projections attached to the atrial surface of mitral leaflets or subvalvar apparatus. The left atrium was considered enlarged when it was >40mm. The left ventricle was considered enlarged when diastolic diameter was >50mm and hypertrophic when diastolic thickness was  $\geq 12$ mm; atherosclerotic plaques in the ascending aorta, aortic arch, and descending aorta had their maximum thickness measured and were classified into 2 groups: those <4mm and those  $\geq 4$ mm.

**Statistical analysis:** proportions and 95% confidence interval were computed for echocardiographic findings. Chi-square tests were performed to compare the proportions of each group. A p value < 0.05 was considered significant. Calculations were performed with SPSS 12 (SPSS Inc., U.S.A.) statistical package.

The sponsor played no role in elaboration and conduction of this study.

## RESULTS

There were 523 patients included in the study (267 men and 256 women); the ages ranged from 26 to 92 years (mean = 62.8; SD=12.47). Fifty-four patients (10.3%) were aged 45 years or less (23 man and 31 women) and 469 patients (89.7%) were aged more than 45 years (244 men and 225 women).

No complications occurred during the echocardiography exam. One patient could not be submitted to TEE because of esophagitis diagnosed during the procedure.



The women of non-young group presented a higher proportion of hypertension and diabetes, and lower proportion of cigarette smoking. The men of non-young group had lower proportion of cigarette smoking (Table 1).

Left ventricle hypertrophy, left atrial enlargement, spontaneous contrast in aorta, interatrial septum aneurysm, mitral valve calcification, aortic valve calcification, aortic valve regurgitation, and atherosclerotic plaques in aorta were more frequent in patients aged more than 45 years. Echocardiographic findings are presented in table 2. Neither mass in left atrium or ventricle nor strands in mitral valve were found.

Four patients had intermittent atrial fibrillation not present during emergency management, all of them were aged more than 45 years old. Four patients presented aortic aneurysms with signs of dissection (43 years old woman, 46 years old woman, 59 years old woman, and 58 years old man). In 1 patient of young group, who had aortic aneurysm dissection and also thrombus, and in 17 patients of non-young group (atrial fibrillation, aortic aneurysm dissection, mitral stenosis, aortic stenosis, or thrombus) the treatment change was mandatory, and was performed immediately after TEE.

Six TEE were considered normal (14.3%) in the group of young patients, and 5 (1.4%) amongst older patients ( $p < 0.0001$ ).

## DISCUSSION

The proportion of young patients with stroke in the present study (10.8%) was similar to that previously reported in Brazil (10.6% of cerebral infarct) **(20)**, and in other countries **(21)**, showing that stroke is not rare in young people.

Considering that cardioembolism is an important etiology of stroke in young people (12 to 35% of the cases) **(2,19,22,23)**, and that patients with any suspected cardiac source of embolism were excluded from our study, the actual proportion is likely to be even greater. Because of the low prevalence of atherosclerosis in the young, the cardiac conditions are more frequently related to the etiology of stroke **(2,21,24)**.

Left ventricular hypertrophy, left atrial enlargement, left ventricle enlargement, spontaneous contrast in aorta, mitral valve calcification, aortic valve calcification, aortic valve regurgitation, and atherosclerotic plaques in aorta are related to aging, and were more prevalent in the older group as expected. PFO occurred in the older group in same proportion as younger group. PFO and atrial septal aneurysm are typically related to cryptogenic stroke **(25)**.

Atrial fibrillation and myocardial infarction are more prevalent in older patients, and are considered main sources of emboli **(1)**. However, in this study patients with some cardiac source of embolism were previously excluded, so the TEE findings were unexpected. Cabral et al studied a similar population, without cardiac source of embolism, and found also more abnormalities in older group **(26)**. We have previously reported that 16% of patients had their treatments changed after TEE, leading to significant clinical impact **(27)**.

In current guideline for clinical application of echocardiography, it is recommended for younger patients, typically less than 45 years, with cerebrovascular events and for older patients, typically more than 45 years, with neurological events without evidence of cerebrovascular disease or other obvious cause. As aging is frequently related to obvious cause of ischemic stroke, considered atherothrombotic event, other etiologies are not systematically investigated **(14)**. Last Brazilian echocardiography guideline also states as class I recommendation echocardiography for young patients (<45 years) with acute stroke, for patients older than 45 years without evidence of cerebrovascular disease, and for stroke with preexisting cerebrovascular disease with suspicion of embolus; also makes class II recommendations for echocardiography after acute neurological symptoms in patients with preexisting cerebrovascular disease, and for patients with stroke in whom echocardiography would not interfere in diagnosis or management **(28)**.

Clinical **(29)**, or review studies **(9,17,30)** recommend echocardiography with the same restrictions of current guidelines, i.e., only for patients with stroke and atrial fibrillation, coronary artery disease, and other cardiac diseases. Few studies recommend echocardiography for patients without clinical suspicion of cardiac source of embolism **(5)**.

In our study we found in the group of non-young patients, 13 individuals (2.8%) with some thrombus, 6 (1.3%) with mitral or aortic valve stenosis, 4 (0.9%) with thoracic aorta dissection, 4 (0.9%) with intermittent atrial fibrillation. Those patients demanded proper management, as well as some patients with other TEE abnormalities needed specific care. In the group of young patients 54 TEE were performed and we found one case of thrombus, while in the non-young group a change in management was mandatory at each 21 TEE.

TEE is widely used to diagnose cardiac source of cerebral embolism in young patients, but it seems to be as useful for older ones, in whom atherogenic and

cardioembolic causes may actually coexist. In these patients the ethiological diagnosis of stroke is even more difficult, and it might be multifactorial. Each cause should be promptly identified and treated, reducing recurrence.

## REFERENCES

1. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol* 1986; 43:71-84
2. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46:727-743.
3. Hinchey JA, Furlan AJ, Barnett HJM. Cardiogenic brain embolism: incidence, varieties, and treatment. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone, 1998:1089-1119
4. Cheitlin MD, Zipes DP. Cardiovascular disease in the elderly. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001:2019-2037
5. O'Brien PJ, Thiemann DR, McNamara RL, Roberts JW, Raska I, Oppenheimer SM, Lima JAC. 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
6. Mendel T, Pasiński T, Szwed H, Baranska-Gieruszczak M, Czlonbowska A. Transesophageal echocardiographic findings in patients with anterior and posterior circulation infarcts. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:63-67
7. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F. Cardiac sources of embolism and cerebral infarction – clinical consequences and vascular concomitants: The Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1991; 41:855-859
8. Cujec B, Polasek P, Voel C, Shuaib A. Transesophageal echocardiography in the detection of potential cardiac source of embolism in stroke patients. *Stroke* 1991; 22:727-733
9. Lindower PD, Gutterman DD. Detection of cardioembolic sources with echocardiography. *Comprehensive Therapy* 1994; 20:174-180
10. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:66-72

11. Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiography. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001: 160-236
12. McNamara RL, Lima JAC, Whelton PK, Powe NR. Echocardiographic identification of cardiovascular sources of emboli to guide clinical management of stroke: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1997; 127:775-787
13. Warner MF, Monah KI. Routine transesophageal echocardiography for cerebral ischemia. Is it really necessary? *Arch Intern Med* 1996; 156:1719-1723
14. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) *Circulation* 1990; 82: 2323 - 2345.
15. DeRook FA, Comess KA, Albers GW, Popp RL. Transesophageal echocardiography in the evaluation of stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117:922-932
16. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Walsh WF, Grimm RA, Stewart WJ, Thomas JD. Selection of patients for transesophageal echocardiography after stroke and systemic embolic events: role of transthoracic echocardiography. *Stroke* 1995; 26:1820-1824
17. Husain AM, Alter M. Transesophageal echocardiography in diagnosing cardioembolic stroke. *Clin Cardiol* 1995; 18:705-708
18. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to update the 1997 Guideline for the Clinical application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1278-1290
19. Blečić S, Bogousslavski J. Stroke in young adults. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone, 1998:1001-1012
20. Siqueira Neto JI, Santos JC, Fabio SC, Sakamoto A. Cerebral infarction in patients aged 15 to 40 years. *Stroke* 1996; 27:2016-2019
21. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992; 10:113-124

22. Adams HP Jr, Butler MJ, Biller J, Toffol GJ. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol* 1986; 43:793-796
23. Biller J, Johnson MR, Adams HP Jr, Kerber RE, Toffol GJ, Butler MJ. Echocardiographic evaluation of young adults with nonhemorrhagic cerebral infarction. *Stroke* 1986; 17:608-612
24. Olsen TS, Skriver EB, Herning M. Cause of cerebral infarction in the carotid territory: its relation to the size and the location of the infarct and to the underlying vascular lesion. *Stroke* 1985; 16:459-466
25. Cabanes L, Mas JL, 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. *Stroke* 1993; 24:1865-1873
26. Cabral S, Oliveira F, Pereira S, Caiado L, Oliveira A, Torres S, Gomes L. Transesophageal echocardiography in the assessment of patients presenting with ischemic cerebral events without previous evidence of a cardiac source of emboli. *Rev Port Cardiol* 2001;20:247-58.
27. Tatani SB, Fukujima MM, Lima JAC, 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
28. Campos F<sup>o</sup> O, Zielinsky P, Ortiz J. Diretriz para indicações e utilizações da ecocardiografia na prática clínica. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82(supl II):11-34
29. Labovitz AJ, for the STEPS Investigators St. Louis, Mo. Transesophageal echocardiography and unexplained cerebral ischemia: a multicenter follow-up study. *Am Heart J* 1999; 137:1082-1087
30. Autore C, Cartoni D, Piccininno M. Multiplane transesophageal echocardiography and stroke. *Am J Cardiol* 1998; 81:79G-81G

Table 1 – Atherosclerotic risk factors of male and female stroke patients distributed by ages.

	Women (n=256)			Men (n=267)		
	≤ 45 years	>45 years	p	≤ 45 years	>45 years	p
	(n=31)	(n=225)		(n=23)	(n=244)	
Hypertension	18	192	0.0002	14	189	0.0748
Diabetes mellitus	4	69	<b>0.0400</b>	2	60	0.0844
Previous stroke	5	53	0.3544	5	60	0.7607
Coronary disease	2	26	0.3933	4	42	0.9827
Cigarette smoking	20	49	<b>&lt;0.0001</b>	16	107	<b>0.0180</b>
Qui-square test						

Table 2 – Echocardiography findings in patients younger and older than 45 years

Echocardiographic findings	≤ 45 years (N=54)			> 45 years (N=469)			p
	N	proportion	95%Confidence interval	N	proportion	95%Confidence interval	
Left ventricle hypertrophy	8	0.1481	0.0662 – 0.2712	200	0.4264	0.3812 – 0.4726	<b>0.0001</b>
Left atrium enlargement	3	0.0556	0.0116 – 0.1539	128	0.2729	0.2331 – 0.3157	<b>0.0005</b>
Left ventricle enlargement	6	0.1111	0.0419 – 0.2263	101	0.2154	0.1790 – 0.2554	0.0721
Spontaneous contrast in left atrium	4	0.0741	0.0206 – 0.1789	77	0.1642	0.1318 – 0.2009	0.0831
Spontaneous contrast in left ventricle	0	0		21	0.0448	0.0279 – 0.0676	0.1125
Spontaneous contrast in aorta	0	0		45	0.0959	0.0708 – 0.1263	<b>0.0173</b>
Thrombus in left atrium	0	0		5	0.0107	0.0035 – 0.0247	0.4458
Thrombus in left ventricle	0	0		3	0.0064	0.0013 – 0.0186	0.5556
Thrombus in aorta	1	0.0185	0.0005 – 0.0989	5	0.0107	0.0035 – 0.0247	0.6076
Interatrial septum aneurysm	0	0		38	0.0810	0.0580 – 0.1095	<b>0.0298</b>
Patent foramen ovale	15	0.2778	0.1646 – 0.4164	111	0.2367	0.1989 – 0.2778	0.5036
Mitral valve calcification	0	0		91	0.1940	0.1592 - 0.2328	<b>0.0004</b>
Aortic valve calcification	1	0.0185	0.0005 – 0.0989	155	0.3305	0.2880 – 0.3751	<b>&lt;0.0001</b>
Mitral valve regurgitation	34	0.6296	0.4874 – 0.7571	349	0.7441	0.7021 – 0.7830	0.0719
Aortic valve regurgitation	7	0.1296	0.0537 – 0.2490	193	0.4115	0.3666 – 0.4576	<b>0.0001</b>
Atherosclerotic plaque <4mm in aorta	12	0.2222	0.1204 – 0.3560	239	0.5096	0.4633 – 0.5557	<b>0.0001</b>
Atherosclerotic plaque >4mm in aorta	2	0.0370	0.0045 – 0.1275	125	0.2665	0.2270 – 0.3090	<b>0.0002</b>
Myxomatous valve degeneration	0	0		4	0.0085	0.0023 – 0.0217	0.4957
Mitral stenosis	1	0.0185	0.0005 – 0.0989	3	0.0064	0.0013 – 0.0186	0.3329
Aortic stenosis	0	0		3	0.0064	0.0013 – 0.0186	0.5556

Qui-square test

## ANEXO 5 - Resumos publicados de trabalhos relacionados

1. Fukujima MM, Tatani SB, Ferreira LDC, Ghefter C, Prado GF. Transesophageic echocardiography in ischemic stroke - preliminary report. 4th World Stroke Congress, 2000, Melbourne. Stroke 2000;31:2778.
2. Fukujima MM, Tatani SB, Aguiar AS, Ferreira LDC, Monaco CG, Prado GF. Etiology of stroke in the elderly: the role of transesophageic echocardiogram (TE ECHO). 5th World Stroke Congress, 2004, Vancouver. Stroke 2004;35:e271.







## **5. ABSTRACT**

## 5. ABSTRACT

The clinical protocol "Transesophageal echocardiography and treatment with aspirin in patients with ischemic stroke" is going on, and, as an initial part of it, we present the article "Transesophageal echocardiography discloses unexpected cardiac sources of embolus in stroke patients aged more than 45 years".

Cerebral embolism from cardiac source is an important cause of stroke, specially in patients younger than 45 years old.

Objective: to describe the TEE findings in young and no-young stroke patients without any prior evidence of cardiac source for cerebral embolism.

Method: Transversal study. 523 patients (267 men and 256 women) with ischemic stroke, without any evidence of cardiac abnormality, underwent to transesophageal echocardiography (TEE).

Results: Ten percent were aged 45 years or less. Left ventricle hypertrophy, left atrial enlargement, spontaneous contrast in aorta, interatrial septum aneurysm, mitral and aortic valve calcification, aortic valve regurgitation, and atherosclerotic plaques in aorta were significantly more frequent in patients aged more than 45 years. 2.8% of no-young patients had thrombus in left heart.

Conclusion: TEE is widely used to diagnose cardiac source of cerebral embolism in young patients, but it seems to be as useful for older ones, in whom cerebral embolism risk is underestimated; atherogenic and cardioembolic causes may actually coexist, and both should be treated.

KEY WORDS: stroke; cardiac embolism; transesophageal echocardiogram