

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LAURA NICOLETI ZAMPRONI

**“SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE E FATORES DE RISCO
PARA DOENÇA CEREBROVASCULAR ISQUÊMICA”**

**CURITIBA
2012**

LAURA NICOLETI ZAMPRONI

**“SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE E FATORES DE RISCO
PARA DOENÇA CEREBROVASCULAR ISQUÊMICA”**

**Dissertação apresentada ao programa
de Pós Graduação em Medicina
Interna do Setor de Ciências da Saúde
da Universidade Federal do Paraná
como requisito parcial para a
obtenção do título de mestre.**

**Orientadora: Prof. Dr^a. Viviane
Flumignan Zétola**

**CURITIBA
2012**



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
= MESTRADO e DOUTORADO =

PARECER

Aos vinte e quatro dias do mês de agosto do ano de dois mil e doze, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dr. Li Li Min (FCM-UNICAMP), Dr. Marcelo Derbli Schafranski (UEPG) e Dra. Viviane Flumignan Zétola (UFPR) – orientadora, exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por LAURA NICOLETI ZAMPRONI, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna – Mestrado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE E FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CEREBROVASCULAR ISQUÊMICA”. A Banca examinadora considerou que a aluna, apresentou trabalho adequado para dissertação e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

Curitiba, 24 de agosto de 2012.

Dr. Li Li Min

Dr. Marcelo Derbli Schafranski

Dra. Viviane Flumignan Zétola

A minha família,
por me guiar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Jair Zamproni e Maria Madalena Nicoleti Zamproni,

Por acreditarem em mim;

A minha irmã Júlia Zamproni,

Por ser sempre minha grande parceira;

Aos meus amigos Juliano Muzzio e Marcos Lange,

Pela cumplicidade, ajuda e amizade;

Às psicólogas Mauren Carneiro e Maria Joana Mader,

Pela inestimável contribuição a este projeto.

A todos os professores e médicos do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR,

Por serem exemplo de profissionalismo e ética;

Aos funcionários do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR,

Pelo auxílio na realização do projeto;

À professora Dra Viviane Flumignan Zétola,

Pela orientação deste trabalho;

A todos os meus pacientes,

Por serem motivo de aprimoramento, sempre.

“Sem a cultura, e a liberdade relativa que ela pressupõe, a sociedade, por mais perfeita que seja, não passa de uma selva. É por isso que toda a criação autêntica é um dom para o futuro.”
Albert Camus

RESUMO

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) é caracterizada por trombozes de repetição sendo o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) uma de suas principais complicações. Os mecanismos da doença cerebrovascular na SAAF não estão totalmente estabelecidos. O objetivo deste estudo foi verificar quais mecanismos poderiam estar envolvidos nesse processo, com ênfase no papel da embolia paradoxal (EP). Métodos: 53 pacientes com SAAF foram avaliados clinicamente e por meio de Doppler transcraniano contrastado (DTCC). Resultados: 23 pacientes com AVCi (grupo AVC) e 30 sem história de AVCi (Grupo controle). Fatores de risco tradicionais para doença cerebrovascular (hipertensão, diabetes, dislipidemia), aterosclerose de grandes vasos e alterações cardíacas não foram diferentes entre os grupos. Também não houve diferença na prevalência de *shunt* direita esquerda (SDE) entre os grupos. No entanto quando consideramos apenas pacientes com SAAF sem AVCi os escores de testes cognitivos foram melhores em pacientes sem SDE significativo. Conclusões: A EP não parece ser uma causa importante de AVCi em pacientes com SAAF, podendo estar relacionada, no entanto, a outros achados comuns na síndrome como por exemplo déficit cognitivo.

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by recurrent thromboses and ischemic stroke is one of its major complications. The mechanisms of cerebrovascular disease in APS are not fully established. The objective of this study was to investigate which mechanisms could be involved in this process, with emphasis on the role of paradoxical embolism (PE). Methods: 53 patients with APS were evaluated clinically and by contrast enhanced transcranial Doppler (cTCD). Results: 23 patients with ischemic stroke (stroke group) and 30 with no history of ischemic stroke (control group). Traditional risk factors for cerebrovascular disease (hypertension, diabetes, dyslipidemia), large vessel atherosclerosis and cardiac abnormalities were not different between groups. There was no difference in the prevalence of right-left shunt (RLS) between the groups. However when considering only APS patients without ischemic stroke, cognitive tests scores were better in patients without significant RLS. Conclusions: PE does not appear to be a major cause of ischemic stroke in APS patients, but may be related to other common findings in the syndrome such as cognitive decline.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: LIVEDO RETICULAR.....	16
---------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE SAAF	11
TABELA 2. TESTES NEUROPSICOLÓGICOS APLICADOS.....	24
TABELA 3. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM SAAF SEPARADOS EM GRUPOS: SAAF COM AVCi E SAAF SEM AVCi.....	28
TABELA 4. FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CEREBROVASCULAR NOS PACIENTES COM SAAF SEPARADOS EM GRUPOS: SAAF COM AVCi E SAAF SEM AVCi.....	29
TABELA 5. SDE NOS GRUPOS SAAF COM E SEM AVCi.....	30
TABELA 6. SDE NO GRUPO SAAF COM AVCi.....	31
TABELA 7. SDE E TOPOGRAFIA DO AVCi EM PACIENTES COM SAAF.....	32
TABELA 8. COMPARAÇÃO DOS SUBGRUPOS NÃO sSDE E sSDE DENTRO DOGRUPO SAAF SEM AVCi.....	33
TABELA 9. COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DO MEEM E MOCA DOS PACIENTES DO GRUPO SAAF SEM AVCi, COM OU SEM UM sSDE DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE.....	34
TABELA 10. RESULTADOS DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS POR IDADE.....	35
TABELA 11. RESULTADOS DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	- agente de contraste
ACA	- anticorpo anticardiolipina
ACC	- artéria carótida comum
ACI	- artéria carótida interna
ACM	- artéria cerebral média
ACMs	- artérias cerebrais médias
AFL	- anticorpos antifosfolípidos
AL	- anticoagulante lúpico
ANIM	- fluência verbal de animais
ASA	- aneurisma de septo atrial
AVC	- acidente vascular cerebral
AVCi	- acidente vascular cerebral isquêmico
CIVD	- coagulação intravascular disseminada
DA	- doença de Alzheimer
DTC	- Doppler transcraniano
DTCc	- Doppler transcraniano contrastado
EMI	- espessamento médio-intimal
EP	- embolia paradoxal
ETT	- ecocardiograma transtorácico
ETE	- ecocardiograma tranesofágico
FAB	- <i>frontal assesment battery</i>
FAR-T	- fluência nominal de palavras iniciadas com F, A ou R
FOP	- forame oval patente
FPT	- <i>five points test</i>
HDL	- <i>high density lipoprotein</i>
HELLP	- anemia hemolítica, aumento de enzimas hepáticas e baixa contagem de plaquetas (<i>hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count</i>)
HITS	- sinais transitórios de alta intensidade (<i>high intensity transitory signs</i>)
IMC	- índice de massa corporal
LDL	- <i>low density lipoprotein</i>
LES	- lúpus eritematoso sistêmico
KCT	- teste de Kaolin
MEEM	- mini exame do estado mental
MoCA	- <i>Montreal cognitive Assesment</i>
MV	- manobra de Valsalva
OP	- <i>ostium primum</i>
OS	- <i>ostium secundum</i>
PTT	- púrpura trombocitopenia trombótica
RAVLT	- <i>Rey auditory verbal learning test</i>
RCFT	- <i>Rey complex figure test</i>
RNI	- razão de normatização internacional
RNM	- ressonância nuclear magnética
SAAF	- síndrome do anticorpo antifosfolípido
SDE	- <i>shunt</i> direita-esquerda
SP	- <i>septum primum</i>
SS	- <i>septo secundum</i>
sSDE	- <i>shunt</i> direita-esquerda significativo
TAC	- tomografia axial computadorizada
TC	- tronco cerebral
TM	- <i>Trial making test</i>
TVP	- trombose venosa profunda
TVVR	- teste do veneno da víbora de Russel
TTPa	- tempo de tromboplastina parcialmente ativada
VDRL	- <i>venereal disease reference laboratory</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE (SAAF).....	10
1.1.1 Definição.....	10
1.1.2 Critérios diagnósticos.....	10
1.1.3 O anticorpo antifosfolípide.....	10
1.1.4 Quadro clínico.....	13
1.2 FORAME OVAL PATENTE (FOP).....	16
1.2.1 Morfogênese e etiologia do FOP.....	17
1.2.2 Incidência e prevalência do FOP.....	17
1.2.3 FOP como causa de eventos embólicos e AVC.....	18
1.2.4 FOP e demência.....	19
1.2.5 FOP, hipercoagulabilidade e AVC.....	20
2. OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS.....	21
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	21
3. MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1. DA SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	21
3.2. DA AVALIAÇÃO DOS PACIENTE.....	22
3.2.1 Avaliação Clínica.....	22
3.2.2. Avaliação laboratorial e complementar.....	23
3.2.3. Avaliação cognitiva.....	23
3.2.4. Avaliação de imagem e Doppler vascular.....	23
3.2.5. Estudo de embolia paradoxal ou presença de <i>shunt</i> direito esquerdo.....	25
3.2.6. Da avaliação da TAC de crânio.....	26
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	26
3.4. DA ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
4. RESULTADOS	27
5. DISCUSSÃO	36
6. CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41
ANEXOS	47

1. INTRODUÇÃO

1.1. SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE (SAAF)

1.1.1. Definição

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF), também conhecida por síndrome de Hughes, é uma doença caracterizada por níveis elevados de anticorpos antifosfolípidos (AFL) associados à trombose ou perda gestacional recorrente¹. Esses anticorpos podem ser induzidos por diversas situações clínicas, entre elas as infecciosas e as autoimunes e nem sempre apresentam sintomatologia típica. Anticorpos AFL podem ser encontrados em até 5% da população jovem saudável². A prevalência aumenta com a idade, sendo mais alta nos idosos portadores de doenças crônicas². A SAAF pode ser classificada em primária ou secundária, de acordo com a ausência ou a presença de outras doenças autoimunes, sendo que a SAAF primária é mais comum em mulheres, numa proporção de 5:1. Nas crianças a SAAF, geralmente, é secundária ao lúpus eritematoso sistêmico (LES)^{1,3}.

1.1.2. Critérios diagnósticos

Com um quadro clínico e laboratorial diversificado, o diagnóstico da SAAF pode se tornar difícil. Os critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais para a realização do diagnóstico de SAAF foram inicialmente estabelecidos em 1999 na cidade de Sapporo no Japão e posteriormente revisados em 2006 na cidade de Sidney na Austrália. Esses critérios ficaram consagrados na literatura médica com o título de “critérios de Sapporo modificados” (Tabela 1)³.

1.1.3. O anticorpo antifosfolípide

Em 1906, Wassermann identificou que indivíduos portadores de sífilis apresentavam anticorpo contra cardiolipina bovina. Esses anticorpos eram dirigidos contra estruturas fosfolipídicas, podendo aparecer em outras

condições (testes falso-positivos) com infecções virais ou associado à presença de colagenoses (sobretudo LES).

Tabela 1: Critérios de Sapporo modificados

Diagnóstico de SAAF: 1 critério clínico + 1 critério laboratorial
A) Presença de um critério clínico dos seguintes:
a) Pelo menos um episódio de trombose arterial ou venosa confirmada por exame adequado;
b) Uma ou mais mortes de feto morfologicamente normal com mais de 10 semanas de idade gestacional;
c) Um ou mais nascimentos prematuros de feto morfologicamente normal com 34 semanas ou menos em virtude de eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou retardo de crescimento intrauterino;
d) Três ou mais abortamentos espontâneos antes de 10 semanas de idade gestacional com causas cromossomiais ou maternas excluídas.
B) Presença de um critério laboratorial dos seguintes
a) Presença de anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM positivo (> 40 MPL ou GPL) em pelo menos duas amostras com pelo menos 12 semanas de intervalo entre elas;
b) Presença de anticoagulante lúpico positivo em pelo menos duas amostras com pelo menos 12 semanas de intervalo entre elas;
c) Presença de anticorpo antibeta2-glicoproteína I positivo em pelo menos duas amostras com pelo menos 12 semanas de intervalo entre elas.

Em 1963, Bowie *et cols.* observaram que alguns pacientes com LES e anticoagulante lúpico (AL) positivo apresentavam trombose ao invés de sangramento, o que era esperado, pois os testes de coagulação estavam prolongados⁴. Alguns desses pacientes também apresentavam reações falso-

positivas para o teste do VDRL (*Venereal Disease Reference Laboratory*) para sífilis. O componente reativo do antígeno VDRL é um fosfolípido obtido a partir do músculo cardíaco, a cardiolipina⁵.

Em 1983, um teste foi desenvolvido para medir diretamente os níveis de anticorpos de ACA, a partir de amostras de plasma ou de soro. Em 1983, Harris *et cols.* foram capazes de definir a síndrome clínica associada aos ACA, caracterizada por: trombose, trombocitopenia e perda fetal recorrente⁶. Esta doença foi denominada SAAF^{5,6}.

Existem dois tipos de anticorpos AFL, denominados de anticorpo de anticardiolipina (ACA), IgG ou IgM e o anticoagulante lúpico (AL). Existe uma semelhança entre AFL e o anticorpo antiDNA, pois a cabeça polar de fosfato do fosfolípido é semelhante à estrutura fosfodiéster do DNA, o que explicaria uma alta prevalência desses anticorpos em pacientes com LES⁵.

Os testes mais usados para se verificar a presença de AL são o Teste de Kaolin (KCT), o Teste do veneno da víbora de Russel (TVVR) e Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada (TTPa). Este último é menos sensível, porém é o teste mais usado. Neste teste, é realizado o TTPa do paciente e do controle e, a seguir, realiza-se a razão entre o TTPa do paciente e o do controle. Se essa razão menor do que 1,0, o teste é considerado negativo, se permanecer entre 1,0 - 1,3 é considerado fracamente positivo e se for maior do que 1,3, o teste é considerado positivo.

Durante a realização do TTPa do paciente, também é feita uma diluição (1:1) do plasma do paciente com o plasma de indivíduo normal (controle). Se houver deficiência de alguns fatores da cascata da coagulação (por exemplo, hemofilia), essa deficiência será corrigida com a adição do plasma controle. Na SAAF, tal correção não ocorre, mantendo o valor prolongado, pela presença dos anticorpos antifosfolípidos, que funcionam como um anticoagulante. Esse fenômeno é aparentemente paradoxal, pois as alterações laboratoriais características de uma anticoagulação estão presentes em uma doença que origina eventos trombóticos^{7,8}.

A classificação dos AFL, no entanto, é complexa e inclui vários outros AFL que não fazem parte dos critérios laboratoriais para SAAF⁹. Neste contexto, devem ser citados os AFL contra a fosfatidiletanolamina e contra os cofatores anexina V e protrombina. O Anticorpo contra a proteína plasmática

beta2-glicoproteína I foi incluído com critério para SAAF em 2006 na revisão dos critérios clássicos de Sapporo. Em comparação a ACA é um teste menos sensível (22 versus 35 %), porém mais específico (94 versus 72 %).¹⁰

1.1.4. Quadro clínico

Os eventos trombóticos na SAAF podem ocorrer em vasos de qualquer calibre. No território venoso o principal achado é a trombose venosa profunda (TVP). Outro achado frequente é a embolia pulmonar. Recorrências são frequentes e podem acontecer após anos do primeiro episódio, no mesmo local ou em locais distintos, tendendo a acometer o mesmo tipo de vaso¹.

As artérias intracerebrais são os locais mais frequentemente acometidos no território arterial, levando a eventos isquêmicos. Outros locais como retina, coronárias, mesentéricas e braquiais também podem ser sede de trombose e a apresentação clínica irá variar de acordo com o local envolvido¹¹.

Dos pacientes com SAAF, 30% a 50% apresentam anormalidades nas válvulas cardíacas, especialmente nas válvulas mitral e a aórtica. O achado mais comum é o espessamento valvular, podendo ainda ser encontradas vegetações, estenoses ou regurgitamentos. O regurgitamento mitral ocorre em 25% e a insuficiência aórtica em 6% a 10% dos pacientes¹².

As complicações neurológicas mais frequentes da SAAF são as isquemias transitórias e a doença cerebrovascular isquêmica. Estas são a manifestação inicial da SAAF em 7% e 13% dos pacientes, respectivamente¹¹. Nestes casos sugere-se sempre a realização de um ecocardiograma, já que êmbolos provenientes de vegetações localizadas nas válvulas cardíacas podem ser os responsáveis pela isquemia^{11,12}.

Múltiplos infartos cerebrais podem levar a crises convulsivas ou a um quadro demencial. Os anticorpos AFL se correlacionam com disfunção cognitiva e a presença do anticoagulante lúpico é um fator de risco para demência^{1,11}.

A interação entre os anticorpos AFL e o tecido cerebral e a deposição de imunocomplexos no cérebro e nos vasos da medula pode resultar em mielopatia transversa, coréia, síndrome de Guillain-Barré, psicose e

enxaqueca, cuja fisiopatologia não parecem relacionadas à trombose e sim a dano inflamatório direto¹.

O envolvimento cutâneo é a primeira manifestação da SAAF em 41% dos pacientes, sendo a lesão mais frequente o livedo reticular (figura 1)¹³. Este se apresenta de forma persistente, como uma lesão reticular ou mosqueada de coloração violácea, vermelha ou azulada. Não é totalmente revertido com o reaquecimento e costuma envolver o tronco, braços ou pernas. Esta manifestação não é específica de SAAF já que está presente em diversas outras patologias como doenças do tecido conjuntivo, sepse, vasculites, embolia por colesterol, hiperoxalúria e síndrome de Sneddon (hipertensão, livedo reticular e AVCi) . O livedo é mais comum no sexo feminino e na associação de SAAF com LES. Existe correlação da sua presença com trombooses arteriais^{11,13}.

Outras manifestações cutâneas incluem ulcerações, lesões pseudovasculíticas, gangrena digital, flebite superficial, lesões atróficas malignas papulosas-símile, hemorragia ungueal em “lasca” e anetoderma (área circunscrita de perda de tecido elástico da derme). Dos pacientes com manifestações cutâneas 40% sofrerão eventos trombóticos sistêmicos¹³.

O rim também pode estar acometido. Podemos encontrar isquemia renal crônica e uma microangiopatia trombótica, envolvendo arteríolas e capilares glomerulares^{1,3}.

A trombocitopenia, considerada quanto à contagem plaquetária está abaixo de 100.000/ μ l em duas ocasiões com pelo menos 12 semanas de intervalo, está presente em um terço dos pacientes, raramente cursando com hemorragia. Embora seja comum, é sempre necessário excluir condições que possam levar a este achado, como LES, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), coagulação intravascular disseminada (CIVD), síndrome HELLP (*hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count*) e trombocitopenia induzida pela heparina¹.

Dos pacientes, 10% a 20% têm teste de Coombs positivo, porém a presença de anemia hemolítica é incomum. A associação de anemia hemolítica com trombocitopenia é chamada de síndrome de Evans^{1,3}.

Perdas gestacionais, parto prematuro e sofrimento fetal por infartos placentários são complicações obstétricas comuns nas mulheres com SAAF.

Embora as complicações possam ocorrer em qualquer momento, são mais comuns no terceiro trimestre da gestação. Perdas gestacionais ocorrem em 85% das pacientes com AL positivo e em mais de 50% das mulheres com ACA IgG em títulos médios e história prévia de pelo menos uma morte fetal. Títulos baixos de ACA IgG e as subclasses IgM e IgA não costumam associar-se a complicações gestacionais¹⁴.

A SAAF catastrófica é definida pela ocorrência de trombose em múltiplos órgãos ocorrendo de forma concomitante ou em um curto período de tempo, associada a testes positivos para AL ou anticorpo ACA. Menos de 1% dos pacientes com SAAF desenvolve esta grave complicação, que apresenta mortalidade de 50%¹⁵. Embora incomum essa pode ser a primeira manifestação da SAAF. O fator desencadeante da SAAF catastrófica é possível de ser determinado em pouco mais da metade dos casos, porém 45% dos pacientes permanecem sem etiologia definida mesmo após investigação. A principal causa identificável é a presença de infecção. Traumas e procedimentos cirúrgicos de qualquer porte são identificados em 14% das SAAF catastróficas e se advoga uma excessiva produção de citocinas como mecanismo precipitante. Outros fatores identificados são: problemas com a anticoagulação, presença de neoplasias, atividade lúpica e complicações obstétricas. Os principais órgãos envolvidos são: cérebro, coração, pulmões, intestinos e rins. Na presença da SAAF catastrófica a microangiopatia trombótica leva à disfunção orgânica e os sintomas apresentados pelo pacientes irão variar de acordo com os locais afetados, a extensão da trombose e a intensidade da resposta inflamatória sistêmica decorrente da liberação de citocinas^{15, 16}. Complicações trombóticas intra-abdominais são comuns, havendo comprometimento renal em até 79% dos casos. Considera-se o acometimento renal quando há aumento de no mínimo 50% nos níveis séricos de creatinina, hipertensão grave (níveis pressóricos acima de 180/100 mm Hg) ou proteinúria. A dispnéia alerta a possibilidade de envolvimento pulmonar, principalmente por síndrome da angústia respiratória do adulto ou embolia pulmonar. Manifestações cutâneas ocorrem em 66% dos pacientes. A encefalopatia pode ser explicada pela doença oclusiva de pequenos vasos cerebrais. Os principais diagnósticos diferenciais da SAAF catastrófica são:

PTT, CIVD, trombocitopenia induzida pela heparina, síndrome hemolítico-urêmica e síndrome HELLP^{15, 16}.

Figura 1: Livedo reticular



1.2. FORAME OVAL PATENTE (FOP)

O forame oval patente (FOP) é uma condição bastante prevalente (ocorrendo em cerca de 30% da população)¹⁷. Trata-se de uma comunicação no septo interatrial entre o átrio direito e esquerdo, permitindo a ocorrência de um fenômeno denominado embolia paradoxal (EP), ou seja, a possibilidade de que êmbolos originários da circulação venosa alcancem circulação arterial e venham a comprometer a circulação cerebral. A EP vem sendo correlacionada com eventos clínicos como acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCi) e migrânea com aura¹⁸. Além disso, estuda-se também sua relação com síndromes descompressivas em mergulhadores, hipoxemia refratária em indivíduos com infarto de ventrículo direito ou doença pulmonar grave,

platipnéia-ortodeoxia e com aumento do risco de complicações em cirurgias neurológicas ou de grande porte¹⁸.

1.2.1. Morfogênese e etiologia do FOP

Durante a embriogênese, a cavidade atrial primitiva se divide em átrios direito e esquerdo pelo desenvolvimento do septo interatrial. O *septum primum* (SP) desce da parede atrial dorsocefálica em direção ao coxim endocárdico atrioventricular, à esquerda do seio venoso, mantendo em sua porção caudal um orifício, o *ostium primum* (OP). Quando ocorre a fusão dessas estruturas, surge novo orifício no SP, o *ostium secundum* (OS). O *septum secundum* (SS) surge da parede ventrocefálica atrial, à direita do SP. Este septo cresce em direção caudal para recobrir o OS, formando o bordo superior da fossa oval. Esta fenda, situada caudalmente em relação ao SS e, cranialmente ao SP, forma uma espécie de válvula, que abre a fossa oval e permite a passagem de sangue da direita para esquerda, em situações em que a pressão atrial direita supere a esquerda. O funcionamento deste mecanismo é fundamental na vida fetal, permitindo que o sangue oxigenado que vem da placenta pela veia cava inferior passe através do septo interatrial, diretamente para a circulação sistêmica, evitando os pulmões (colapsados nessa fase da vida).

Com o nascimento, a expansão dos pulmões acarreta o aumento da pressão atrial esquerda, conseqüente ao incremento do retorno venoso pulmonar, empurrando o SP de encontro à face atrial esquerda do SS, levando à fusão dos septos e ao fechamento do forame oval, por volta do primeiro mês de vida. Contudo, um segmento da população não apresenta essa fusão entre os septos e o forame pode permanecer patente ao longo da vida, ou fechar-se inicialmente para tornar a abrir diante de situações de sobrecarga pressórica direita (fenestrações transitórias)¹⁹.

1.2.2. Incidência e prevalência do FOP

Em 1931, Patten apresentou um estudo anatômico por faixas etárias, mostrando uma prevalência de FOP estimada em 50% até a idade de dois anos; 35% entre dois e vinte anos e, cerca de 25% da população geral acima

de vinte anos¹⁹. Em séries de autópsia, o forame pode permanecer aberto em cerca de 20 a 27,3% das pessoas²¹. Meta-análise de estudos de necropsia para a prevalência de FOP, encontrou 26,87% da população geral²¹. Pode ocorrer aumento das fenestrações com a idade e ser visualizado em exames de ecocardiografia²².

1.2.3. FOP como causa de eventos embólicos e AVC

FOP foi considerado causa de acidente vascular cerebral (AVC) pela primeira vez em 1877 por Cohnheim, ao realizar a necropsia de uma mulher jovem que havia falecido em decorrência de AVC. Na ocasião, sugeriu que a causa do óbito fosse a passagem de um coágulo através do FOP, se alojando na circulação cerebral²³.

Nas últimas décadas a correlação entre FOP e AVCi ganhou força, devido a maior frequência do diagnóstico pelo ecocardiograma transesofágico (ETE) contrastado e o Doppler transcraniano (DTC) contrastado, sendo o ETE considerado o padrão ouro e o DTC com sensibilidade e especificidade de 92 % e 89 % respectivamente²⁴.

Em 1988, Lechat *et cols.*²⁵, estudando uma população de 60 pacientes, todos abaixo de 55 anos, com AVCi e exame cardiológico normal, encontraram prevalência de FOP em 54% dos pacientes sem causa identificada do seu AVC e sem fatores de risco; 40% em pacientes sem causa identificada, mas com fatores de risco; 21% em pacientes com uma causa óbvia para o seu AVC; e somente 10% de prevalência de FOP no grupo controle.

Webster *et cols.*²⁶ constataram prevalência de FOP de 50%, em pacientes com AVCi de origem inexplicada, contra 15% no grupo controle.

Da mesma forma, estudando 61 pacientes, Steiner *et cols.*²⁶ encontraram FOP em 45% dos pacientes com AVCi criptogênico e, somente em 23% dos pacientes com AVCi associado a outros fatores de risco (aterosclerose de grandes vasos, isquemia lacunar e embolia cardiogênica).

O mecanismo fisiopatológico preciso pelo qual FOP causa infarto cerebral não está completamente esclarecido. Acredita-se que ocorra embolia paradoxal (EP) através do FOP, porém na maioria dos casos não se estabelece a origem dos trombos. O próprio FOP poderia ser o foco de fonte

embolígena, com a formação de trombos pelo sangue estagnado no túnel, mas nem sempre isso pode ser provado. Algumas características clínicas e de imagem podem ser levadas em consideração na elaboração de hipótese etiológica e devem ser consideradas caso a caso. Com isso, mesmo que se demonstre a presença de FOP, o máximo que podemos fazer é pressupor que o mesmo estaria envolvido como facilitador do fenômeno embólico, após todas as outras causas possíveis terem sido excluídas.

Bridges *et cols.*²⁷ postulam que se o AVCi devido à embolia paradoxal se assemelha a outros AVCi cardioembólicos, então também seriam propensos a carrear um alto risco de recorrência. Em concordância, Sievert *et cols.*²⁸ afirmam que pacientes com um primeiro evento embólico presumivelmente causado por FOP portariam um risco aumentado de sofrerem eventos recorrentes e citam o *Lausanne study*, onde a taxa de recorrência anual foi de 1,9% para AVCi, 1,9% para ataque isquêmico transitório (AIT) e 3,8% para a combinação de AVCi/AIT, independente do tratamento com antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes²⁹.

Windecker *et al.*³⁰ também relatam que pacientes com FOP e embolia paradoxal estariam sob risco aumentado de tromboembolismo recorrente, com uma taxa combinada de AVC e AIT de 3,4% a 3,8% por ano.

Mas *et al.*³¹ acompanharam longitudinalmente 581 pacientes de 18 a 55 anos de idade com AVCi criptogênico. Todos foram medicados com aspirina. Após 4 anos, o risco de AVC recorrente foi de 2,3% entre os que tinham FOP isolado, 15,2% entre os que tinham FOP e ASA e, 4,2% entre os que não tinham nenhuma das duas anormalidades. Importante ressaltar que não houve recorrência de eventos entre os pacientes que tinham ASA isolado. Esses resultados chamam, indubitavelmente, a atenção para o FOP como um dos principais fatores envolvidos na fisiopatogênese do AVCi de origem desconhecida, principalmente em adultos jovens, em quem a associação de outras etiologias é menos prevalente.

1.2.4. FOP e demência

Recentemente dois estudos^{32,33} sugeriram correlação entre a EP e doença de Alzheimer (DA). Ambos os estudos mostraram que em pacientes

com DA, o comprometimento da substância branca (microangiopatia) avaliado por exame de ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio e conseqüentemente pior desempenho cognitivo era significativamente maior nos portadores de SDE. Esse resultado observado levanta a hipótese de que mesmo na ausência de AVCi clinicamente estabelecido, a presença do SDE poderia gerar microembolização silenciosa e deterioro cognitivo a longo prazo.

1.2.5. FOP, hipercoagulabilidade e AVC

O FOP é associado com AVCi criptogênico por possibilitar a EP, ou seja a possibilitar que coágulos formados na circulação venosa alcancem o leito arterial através de um SDE^{16,17}.

Se pacientes com estados de hipercoagulabilidade estão predispostos à formação de trombos em leitos venosos então, teoricamente, a coexistência de SDE e hipercoagulabilidade apresenta maior risco de EP e AVCi. Embora possível não há dados na literatura que suportem essa hipótese^{34, 35}, sendo que a maioria das publicações são casos anedóticos ou de pequenas séries de caso.

Di Tullio *et cols.*³⁶ relataram uma prevalência significativamente maior de deficiência de proteína C em 25 pacientes com AVCi com FOP em comparação com 195 sem FOP. No entanto, esse estudo diagnosticou a presença de SDE com ecocardiografia transtorácica com contraste, o que pode introduzir viés substancial por diminuir a sensibilidade do exame diagnóstico (sensibilidade próxima a 50 %⁴⁸). Barinagarrementeria *et cols.*³⁷ e Chaturvedi³⁸ obtiveram resultados semelhantes em uma pequena série, enquanto Schwarze *et cols.*³⁹ encontraram um aumento da prevalência de SDE e resistência à proteína C ativada em pacientes com AVCi em comparação com pacientes sem esta desordem trombofílica.

Florez *et cols.*³⁴ estudaram pacientes com AVCi e verificaram a coexistência de FOP e um estado de hipercoagulabilidade cuja freqüência da associação não aumentou a incidência. Resultados semelhantes foram obtidos por Carod-Artal *et cols.*⁴⁰ que também comparou a prevalência de trombofilia e associação com FOP em pacientes com AVCi.

Notavelmente, um grupo de indivíduos controle sem história de acidente vascular cerebral estava faltando em todos estes estudos.

Recentemente, o estudo de PICCs-APASS³⁵ analisou a presença de anticorpos APL e FOP em pacientes com AVCi. Embora nesse estudo não se comprovou relação entre anticorpos AFL positivos, FOP e recorrência de AVCi, foi considerada apenas presença de anticorpos AFL isolados e o não diagnóstico de SAAF de acordo com os critérios de Sapporo modificados.

Diante dessas considerações e revisão da literatura, optamos por desenhar um estudo para verificar a associação entre trombofilia e SDE sendo este um mecanismo específico e favorecedor de eventos isquêmicos cerebrais. Optamos por eleger a SAAF devido a sua frequência.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

1. Avaliar a prevalência dos fatores de risco tradicionais para AVCi entre os pacientes com SAAF com ou sem AVCi.
2. Avaliar a prevalência do SDE entre os pacientes com SAAF com ou sem AVCi.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

3. Verificar se há relação entre desempenho cognitivo e SDE nos pacientes com SAAF sem AVCi.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. DA SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram coletados os nomes dos pacientes por meio do laboratório de análises clínicas da Universidade Federal do Paraná entre o período de 2005 a 2010, sendo selecionados todos os exames séricos positivos para pesquisa de AFL (AL e/ou ACA IgG ou IgM). Todos os pacientes com pelo menos um resultado positivo tiveram seus prontuários avaliados, e se houvesse critérios diagnósticos para SAAF (Tabela 1) foram contatados e convidados a participar do estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre escrito e esclarecido.

Os critérios laboratoriais utilizados para o estudo seguiram os padrões e valores de referência fornecidos pelo laboratório local que processou as amostras dos pacientes. O anticorpo ACA IgG ou IgM foi considerado positivo quando maior que 10 GPL ou MPL. O nível de AL foi considerado positivo quando a sua relação era maior do que 1, exceto para pacientes sob uso de heparina. O uso de anticoagulantes orais foi tolerado para o aceite da positividade do anticoagulante lúpico se a razão de normatização internacional (RNI) não ultrapassasse valor de 3,0. Na presença de níveis maiores de RNI, o exame de AL era recoletado para novo teste após ajuste da anticoagulação.

3.2. DA AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Após aceite para participação, os pacientes foram avaliados em caráter prospectivo no período de março de 2009 a dezembro de 2010. Todos os pacientes foram avaliados e examinados por um único médico neurologista. Os seguintes dados foram coletados e solicitados:

3.2.1. Avaliação Clínica

Avaliação Clínica, composta por anamnese dirigida, exame físico geral e neurológico para coleta das seguintes informações:

- a. Nome, idade, sexo e escolaridade
- b. Tempo de doença.
- c. Presença de comorbidades.

- d. História de tabagismo.
- e. Morbidade gestacional.
- f. Uso de anticoncepcional.
- g. Uso de antitrombóticos
- h. Peso e altura.
- i. Pressão arterial.

3.2.2. Avaliação laboratorial e complementar

- a. Glicemia de jejum.
- b. Colesterol e frações plasmático
- c. Tomografia axial computadorizada (TAC) de crânio / Ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio se disponível
- d. Ecocardiograma transtorácico (ETT)

3.2.3. Avaliação cognitiva

A função cognitiva foi avaliada através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e *Montreal Cognitive Assesment* (MoCA) pelo neurologista avaliador.

Uma única neuropsicóloga clínica, que desconhecia estado de saúde do sujeito, aplicou uma bateria não informatizada composta por 7 testes neuropsicológicos (Tabela 2) com duração de 2 horas, especificamente selecionados para cobrir uma ampla gama de funções cognitivas. Para comparar o desempenho cognitivo entre os grupos, os pacientes foram divididos em 3 grupos por anos de escolaridade: 0-4 anos, 5-9 anos e mais de 10 anos de estudo. Os pacientes também foram classificados por idade, para comparação dos resultados idade-dependentes: 20 a 29 anos, 30 a 39anos e 40 a 49 anos.

3.2.4. Avaliação de imagem e Doppler vascular

Todos os pacientes foram submetidos à investigação da circulação extra e intracraniana pelo mesmo médico neurologista que realizou a avaliação clínica.

Tabela 2: Testes neuropsicológicos aplicados

Abreviação	Nome do teste	Função examinada	Breve descrição do teste
RAVLT	<i>Rey Auditory-Verbal Learning Test</i>	Aprendizado e memória	Recordação imediata de uma lista de 15 palavras após 5 repetições.
RCFT	<i>Rey Complex Figure Test</i>	Construção visuoespacial e memória não verbal	Copiar uma figura complexa
FAR-T	Palavras iniciadas com F, A ou R	Fluência verbal nominal	Produção oral de palavras iniciadas com F, A ou R o mais rápido possível em 60 segundos
ANIM	Animais	Fluência verbal categórica	Produção oral de nomes de animais o mais rápido possível em 60 segundos
FPT	Cinco pontos (<i>Five points test</i>)	Função executiva	Desenhar linhas conectando pontos tentando formar o maior número de figuras diferentes
TMT	<i>Trial making test</i>	Atenção	Ligar números em ordem desenhados numa folha
FAB	<i>Frontal assessment battery</i>	Função frontal	Dizer similaridades, obedecer ordens conflitantes

A avaliação extracraniana utilizou aparelho *Logiq* (GE, USA) com transdutor de 5-12MHz, linear, com insonação em modo B, Doppler colorido e Doppler pulsado das artérias cervicais bilateralmente.

Foram verificadas a existência de placas ateroscleróticas em artéria carótida comum (ACC) e artéria carótida interna (ACI). Foi aferido o espessamento médio-intimal (EMI) um cm abaixo da bifurcação carotídea na parede distal em plano longitudinal e modo B, considerando a distância entre a interface lúmen-intimal e media-adventícia. Foram realizadas três aferições em cada artéria e considerado o valor médio obtido

A avaliação intracraniana utilizou Aparelho *Logiq* (GE, USA), transdutor de 1,5-5MHz *phased array*. O exame para a insonação e a identificação dos vasos intracranianos foi realizado através da identificação de estruturas anatômicas pelo modo B, dos vasos pelo Doppler colorido e finalmente

avaliação da velocidade de fluxo pelo Doppler pulsado. Foram analisadas as velocidades nas artérias basais (cerebrais médias, cerebrais anteriores, cerebrais posteriores, vertebrais e artéria basilar)

Os seguintes parâmetros foram estudados:

- a) Velocidade de pico sistólico (VPS);
- b) Velocidade média (VM);
- c) Velocidade diastólica final (VDF);
- d) Índice de pulsatilidade (IP);
- e) Análise espectral.

3.2.5. Estudo de embolia paradoxal ou presença de shunt direito esquerdo

A investigação SDE foi realizado pelo mesmo neurologista que realizou os outros testes. Utilizou-se o aparelho *DWL-Doppler Box* (Singen, Alemanha), e seguiu-se o seguinte protocolo:

Dois transdutores pulsados de 2-MHz foram fixados bilateralmente usando um capacete (*Diamon DWL*, Singen, Alemanha). Ambas as artérias cerebrais médias (ACMs) foram insonadas através da janela temporal, a uma profundidade entre 55 a 65 mm para capturar um pequeno volume de amostra de 12 mm de comprimento, com modo M. O agente de contraste (AC) foi composto por uma mistura de 9 mL de solução salina e 1 ml de ar. Antes da infusão, a solução foi preparada por agitação da mistura de 10 vezes entre duas seringas de 10 ml através de uma torneira de três vias, a qual foi ligada a um cateter intravenoso 24 gauge que foi inserido na veia superficial do braço do paciente, preferencialmente puncionada em membro superior direito. A distância a partir do cateter para as seringas era inferior a 10 cm.

O procedimento foi realizado com o paciente em repouso (fase de repouso) e após a realização de manobra provocativa por meio de Valsalva (MV). A MV foi realizada 5 segundos após a AC ser injetado e sua eficácia foi confirmada por uma diminuição de 25% da velocidade de fluxo nas ACMs e/ou por uma deflexão de pelo menos 40 mmHg em um manômetro que era soprado pelo paciente durante a manobra. Ambos os estudos (fase de repouso e da fase MV) foram repetidos três vezes, com um intervalo entre cada teste de um minuto.

Os pacientes foram considerados SDE-positivo quando pelo menos um sinal transiente de alta intensidade (HITS) foi detectado no visor espectral de pelo menos um das ACM monitoradas. Por outro lado, o paciente foi determinado não portador de SDE (SDE negativo), quando, durante os 60 segundos após a injeção do CA, não houve qualquer HITS identificado.

De acordo com o número de HITS observados tanto no teste em repouso quanto sensibilizado, os pacientes foram classificados em 3 categorias:

- a) 00 HITS = embolia paradoxal ausente (SDE negativo)
- b) ≥ 1 HITS = embolia paradoxal presente (SDE positivo), sendo:
 - 1 – 10 HITS = SDE pequeno
 - ≥ 11 HITS = SDE grande

Outra forma de classificação empregada neste estudo foi a diferenciação entre SDE significativo (sSDE) e SDE não significativo (não-sSDE), onde:

- SDE negativo ou pequeno = não-sSDE
- SDE grande = sSDE

3.2.6. Da avaliação da TAC de crânio

Acidente vascular cerebral isquêmico foi considerado presente quando o paciente tinha uma história prévia de um déficit neurológico súbito acompanhado por uma lesão correspondente ao território arterial na tomografia computadorizada. Territórios arteriais foram classificados em três grupos para análise: corticais, quando a imagem incluiu uma lesão distal; subcorticais para lesões maiores que 1,5 mm e que não envolviam o córtex, e microcirculação quando as lesões eram menores que 1,5 mm. Os pacientes foram classificados em dois grupos: Grupo AVCi, composto por pacientes com SAAF e história confirmada de acidente vascular cerebral ou neuroimagem positiva, e Grupo sem AVCi, composto por pacientes com SAAF sem histórico de acidente vascular cerebral e sem achados significativos de neuroimagem.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de inclusão

- Preencher os critérios de SAAF (Tabela 1);
- Assinar o Termo de Consentimento Livre e esclarecido.

Critérios de exclusão

- Ausência de janela óssea temporal para insonação de artérias intracranianas;
- Dificuldade de bom acesso venoso periférico;
- Pacientes restritos ao leito com grave sequela ou grave distúrbio cognitivo que impeça de colaborar com a pesquisa;
- Autoexclusão.

3.4. DA ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o 6.0.software Statistica. A significância estatística foi avaliada por meio do qui-quadrado, t de *Student* ou testes de Mann-Whitney. A significância estatística foi determinada usando um valor crítico de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Durante o período do estudo, 53 pacientes preencheram os critérios para a SAAF. Nenhum paciente foi excluído. Desses pacientes, 23 tinham história de acidente vascular cerebral (Grupo SAAF com AVCi), e 30 não tinham história de acidente vascular cerebral (Grupo SAAF sem AVCi).

No grupo SAAF com AVCi, havia 20 mulheres, e a idade média foi de 42 ± 12 anos. Seis pacientes tinham SAAF secundária ao LES, e 17 pacientes tinham SAAF primária. Resultados de neuroimagem revelaram que apenas 40% dos pacientes tinham múltiplas lesões isquêmicas, e 30% tinham lesões de diferentes territórios arteriais (com 75% dos casos, indicando um AVC na circulação anterior). O acidente vascular cerebral foi cortical em 53%, subcortical em 30% e nos gânglios basais em 17% dos pacientes. Além do

acidente vascular cerebral, outro evento trombótico foi encontrado em 13% dos pacientes, e morbidade gestacional foi encontrada em 17% dos pacientes.

No grupo SAAF sem AVCi, havia 22 mulheres, e a idade média foi de 38 ± 11 anos. 14 pacientes tinham SAAF secundária ao LES, um paciente tinha SAAF secundária a artrite reumatóide e 15 pacientes tinham SAAF primária. O principal evento clínico presente em 20 pacientes foi de trombose venosa profunda (TVP). Quatro pacientes tinham história de embolia pulmonar, três pacientes apresentaram trombose venosa cerebral (sem isquemia venosa cerebral), e oito apresentaram com morbidade gestacional.

Quando essas características foram analisadas, não houve diferença significativa entre o Grupo SAAF com AVCi e Grupo SAAF sem AVCi, de forma que os grupos foram considerados homogêneos (Tabela 3).

Tabela 3. Características dos pacientes com SAAF separados em grupos: SAAF com AVCi e SAAF sem AVCi.

	SAAF com AVCi	SAAF sem AVCi	p
Pacientes (n)	23	30	-
Mulheres	20	22	0.38
Idade (a)	42 ± 12	38 ± 11	0.29
SAAF primária	17	15	0.14
SAAF secundária	6	15	0.14
LES	6	14	0.21
Tempo de diagnóstico (a)	5 ± 6	5 ± 5	0.75
Morbidade gestacional	4 (17%)	8 (26%)	0.64
História de TVP	2 (8%)	20 (66%)	0.0001
Tempo desde AVCi	8 ± 7	-	

SAAF: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; n: número; a:Anos; LES: lúpus eritematoso sistêmico; TVP: trombose venosa profunda.

Quando foram analisados os fatores de risco para doença cerebrovascular, a história de tabagismo foi o único fator de risco associado a uma maior prevalência de AVCi em pacientes com SAAF. A prevalência dos demais fatores de risco analisados como pressão arterial média, perfil lipídico,

glicemia de jejum e circunferência abdominal, não foi estatisticamente diferente entre os grupos. O índice de massa corporal (IMC) foi significativamente menor entre os pacientes com história de AVCi (Tabela 4). Não foram encontradas estenoses carótídeas significativas (> 50%) em nenhum paciente estudado. O EMI obtido na ACC não foi diferente entre os grupos (Tabela 4). Nenhuma anormalidade maior foi relatada nos laudos do ETT.

Tabela 4: Fatores de risco para doença cerebrovascular nos pacientes com SAAF separados em grupos: SAAF com AVCi e SAAF sem AVCi.

	SAAF sem AVC	SAAF com AVC	p
Idade (a)	38 ± 11	42 ± 12	0,17**
Pressão arterial média (mm Hg)	95,00±12,68	98,07±14,06	0,54**
Tabagismo positivo	38%	77%	0,01***
Colesterol total (mg/dL)	183,55±44,14	190,17±49,12	0,66**
Colesterol HDL (mg/dL)	42,60±9,58	41,05±14,72	0,25**
Colesterol LDL (mg/dL)	112,09±40,59	127,15±50,29	0,35**
Triglicerídeos (mg/dL)	139,73±53,86	176,39±81,12	0,13**
Glicemia de jejum (mg/dL)	88,10±13,98	91,00±14,22	0,46**
Circunferência abdominal (cm)	95,36±14,64	87,33±11,45	0,08**
IMC (kg/m ²)	28,11±5,41	24,58±4,17	0,01**
EMI CID	0,60±0,30	0,62±0,22	0,75**
EMI CIE	0,60±0,20	0,62±0,25	0,91**

SAAF: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; a: anos; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; IMC: índice de massa corporal (peso /altura²); EMI: espaço médio –intimal; CID: carótida interna direita; CIE: carótida interna esquerda.

*teste de qui-quadrado

** teste de Mann-Whitney

***teste de comparação de 2 proporções

Foi realizada a regressão logística para avaliação de interdependência das variáveis entre os grupos. Apenas IMC e CA foram dependentes, sendo todas as outras variáveis independentes, mostrando assim que o tabagismo foi realmente o único fator de risco para AVCi em SAAF.

O exame de DTCC foi positivo em 15 (65%) pacientes do grupo AVC e em 16 (53%) do grupo sem AVC ($p = 0,56$).

Quando realizada a qualificação do SDE, oito pacientes do grupo SAAF com AVCi apresentaram SDE pequeno (≤ 10 HITS) e sete apresentaram SDE grande (>10 HITS). No grupo SAAF sem AVCi, tanto SDE pequeno quanto SDE grande foram observados em oito pacientes cada. Não houve diferença significativa entre os grupos SAAF com ou sem AVCi (Tabela 5).

Tabela 5. SDE nos grupos SAAF com e sem AVCi.

	SAAF com AVCi	SAAF sem AVCi	p
Pacientes	23	30	
SDE positivo	15	16	0.56
SDE positivo ao repouso	8	10	0.85
SDE positivo apenas a MV	7	6	0.58
SDE pequeno	8	8	0.74
SDE grande	7	8	0.99

SAAF: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; SDE, *shunt* direita-esquerda; MV, manobra de Valsalva.

No Grupo SAAF com AVCi, os pacientes com comprometimento de somente um território isquêmico ($N = 14$) tinham um pequeno SDE em cinco casos e um grande SDE em quatro casos, sendo que cinco pacientes eram SDE negativo. Em pacientes com múltiplos territórios isquêmicos ($n = 9$), três pacientes eram portadores de SDE pequeno, três tinham um SDE grande, e os outros três pacientes eram SDE negativo (Tabela 6).

Tabela 6. SDE no grupo SAAF com AVCi.

	Lesão única	Lesões múltiplas	p
Pacientes	14	9	
SDE negative em MV	5	3	0.63
SDE pequeno em MV	5	3	
SDE grande em MV	4	3	

SAAF: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; SDE, *shunt* direita-esquerda; MV, manobra de Valsalva.

Dezoito pacientes apresentaram lesão na circulação anterior: nove com lesões corticais, seis com lesões subcorticais, e três com lesões microvasculares. Aproximadamente 50% dos pacientes com lesões corticais e subcorticais de circulação anterior e 100% dos casos de AVCi dos gânglios basais eram SDE positivo. Dos cinco pacientes com doença cerebrovascular da circulação posterior, três apresentavam lesões corticais, e dois apresentaram lesões de tronco cerebral (TC). Obtivemos que 66% dos pacientes com lesão cortical de circulação posterior e 50% dos pacientes com um comprometimento de TC foram SDE positivo. Não foram observadas correlações significativas entre a presença de um SDE e do padrão da lesão (Tabela 7).

Tabela 7. SDE e topografia do AVCi em pacientes com SAAF.

Território do AVCi	Pacientes	SDE negativo	SDE positivo	p
Circulação Anterior	18			
Cortical	9	4 (45%)	5 (55%)	0.5
Subcortical	6	3 (50%)	3 (50%)	
Microvascular	3	0 (0%)	3 (100%)	
Circulação posterior	5			
Cortical	3	1 (33%)	2 (66%)	0.7
Tronco cerebral	2	1 (50%)	1 (50%)	

SAAF: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico SDE, *shunt* direita-esquerda.

Para análise da função cognitiva optamos por considerar apenas os pacientes do grupo SAAF sem AVCi. Isto por considerarmos difícil comparar os critérios cognitivos dos pacientes com lesões vasculares de diferentes topografias e extensão em uma amostra pequena.

Dos 30 pacientes sem história de AVCi, 27 (90%) completaram a avaliação cognitiva com neuropsicóloga. Uma paciente teve que ser excluída devido a uma história de hipóxia perinatal, um paciente morreu de uma embolia pulmonar maligna antes de completar os testes e um mudou-se para outra cidade e se recusou a continuar a avaliação. Dos 27 pacientes, 19 (70%) tinham SDE não significativo (≤ 10 HITS, não-sSDE) e 8 (30%) tinham SDE significativo (>10 HITS, sSDE).

Onze dos 19 pacientes (57%) com não-sSDE eram do sexo feminino. A idade média foi de $42,0 \pm 14,0$ anos. Seis (31%) pacientes tinham 0-4 anos de estudo, seis (31%) tinha 5-9 anos e sete (37%) tinham mais de 10 anos de escolaridade (Tabela 8). Todos os oito pacientes com sSDE eram do sexo feminino. A idade média foi de $35,0 \pm 7,7$ anos. Três (37%) pacientes tinham 5-9 anos de estudo e cinco (63%) tinham mais de 10 anos de estudo. Com exceção do gênero, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação dos subgrupos não-sSDE e sSDE dentro do grupo SAAF sem AVCi .

	Não sSDE	sSDE	p
Pacientes	19	8	
Sexo feminino	11	8	0.03*
Idade (a)***	42 ± 14.6	35 ± 7.7	0.22**
SAAF primária	11	4	0.52*
SAAF secundária	8	4	0.52*
LES	8	4	0.52*
Duração da SAAF (a)***	6.1± 5.7	6.1 ± 4.3	0.77**
Morbidade Gestacional	7	3	0.25*
História de TVP	14	3	0.09*
Anos de estudo			
0 a 4	4	0	0.19*
5 a 9	6	3	
> 10	7	5	

a:Anos; SAAF: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; LES: lúpus eritematoso sistêmico; TVP: trombose venosa profunda; sSDE: *shunt* direita esquerda significativo; Não sSDE: *shunt* direita esquerda não significativo.

*teste de Fischer.

**teste de Mann-Whitney .

***resultado em media desvio ± padrão.

Para os pacientes com 5-9 anos de estudo, o MEEM médio foi de 26,8 no grupo de não-sSDE versus 24 no grupo sSDE ($p = 0,09$). Em pacientes com mais de 10 anos de estudo, a pontuação média foi de 28,1 MEEM no grupo não-sSDE em comparação com 24,8 no grupo sSDE ($p = 0,048$) (Tabela 9). A pontuação média MoCA em pacientes com 5-9 anos de estudo foi de 21,6 no grupo não-sSDE em comparação com 19,6 no grupo sSDE ($p = 0,90$). Em pacientes com mais de 10 anos de estudo, a pontuação média foi de 25,7 MoCA no grupo não-sSDE e 21,4 no grupo sSDE ($p = 0,03$) (Tabela 9).

Para pacientes com mais de 10 anos de estudo, o grupo não-sSDE desempenhou melhor do que o grupo sSDE tanto no MEEM (28,1 e 24,8, respectivamente, $p = 0,048$) e da MoCA (25,7 e 21,4, respectivamente, $p = 0,03$) . Embora o mesmo resultado não foi observado em pacientes com 5-9 anos de estudo, houve um melhor escore de desempenho obtido pelo grupo não-sSDE do que o grupo sSDE tanto para o MEEM (26,8 e 24, respectivamente, $p = 0,09$) e o MoCA (21,6 e 19,6, respectivamente, $p = 0,90$).

Tabela 9. Comparação dos resultados do MEEM e MoCA dos pacientes do grupo SAAF sem AVCi, com ou sem um SDE significativo de acordo com a escolaridade.

	5-9 anos de estudo			> 10 anos de estudo		
	Não sSDE	sSDE	p*	Não sSDE	sSDE	p*
N	6	3		7	5	
Idade média**	47.5 ± 12	39.7 ± 6	0.90	33.1 ± 5	32.2 ± 7	0.64
MEEM	26.8	24	0.09	28.1	24.8	0.048
MoCA	21.6	19.6	0.90	25.7	21.4	0.03

N: número; MEEM: mini exame do estado mental; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; SAAF: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide; AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; sSDE: *shunt* direita esquerda significativo; Não sSDE: *shunt* direita esquerda não significativo.

*teste de Mann-Whitney.

**resultado em média± desvio-padrão

Testes para avaliar a memória (*Rey Auditory Verbal Learning Test* [RAVLT] e *Figura Complexa de Rey* [RCFT]) e atenção (*Trial Making Test* [TMT]) foram analisados de acordo com a idade do paciente, como descrito anteriormente na literatura. Os outros testes (fluência verbal nominal [FAR-T], fluência verbal categórica [animais], *Five Point-Test* [FPT] e bateria de avaliação frontal [FAB]) foram analisados de acordo com a escolaridade. Os resultados dos pacientes não-sSDE com mais de 10 anos de estudo foram de

melhor desempenho no FPT comparado com o grupo sSDE (42 e 22, respectivamente, $p = 0,01$). Os demais testes não encontraram diferenças significativas entre os grupos, embora o grupo não-sSDE obteve melhores escores no RCFT em todas as faixas etárias estudadas (20-29 anos: 17,7 versus 12,5, $p = 0,38$; 30-39 anos: 13,5 contra 12,8, $p = 0,56$; 40-49 anos: 10,25 versus 8,7 $p = 0,67$) (Tabelas 10 e 11).

Tabela 10. Resultados dos testes neuropsicológicos por idade.

Idade (a)	20 -29			30-39			40-49		
	Não sSDE	sSDE	p*	Não sSDE	sSDE	p*	Não sSDE	sSDE	p*
RAVLT Total	47	38	0.57	40	46	0.41	36	43	0.67
RAVLT A7	9.2	8.5	0.86	8	10.5	0.56	8	8.5	1.0
RCFT MI	17.7	10.25	0.19	12.7	12	0.41	11.5	10.25	0.67
RCFT MT	17.7	12.5	0.38	13.5	12.8	0.56	10.25	8.75	0.67
TMT A	38.4	33.5	0.86	46.2	40.75	0.29	121.4	94	0.33
TMT B	71.6	110.5	0.19	104.5	49.5	0.73	212	148	0.67

a: anos; RAVLT total: aprender as palavras das listas A1 até A5; RAVLT A7: recordar as palavras da lista A; RCFT MI: memória imediata no teste da figura complexa de Rey; RCFT MT: memória tardia no teste da figura complexa de Rey; TMT A: *Trail Making Test A*, atenção sustentada; TMT B: *Trail Making Test B*, atenção alternada. * teste de Mann-Whitney .

Tabela 11. Resultados dos testes neuropsicológicos de acordo com a escolaridade.

	Não sSDE	sSDE	p*	Não sSDE	sSDE	p*
Anos de estudo	4	6	0.55	12	12	0.88
Idade (a)	47	39	0.90	33	33	0.64
FAR-T	20.7	25.3	0.71	30.1	23.4	0.27
ANIM	11.7	13.3	0.90	16.5	14.4	0.53
FPT total	27.6	32.3	0.90	42.1	22.2	0.01
Erros	0.25	0	0.55	0.28	0.5	0.64
FAB	13.0	15	0.38	16.7	15.4	0.27

sSDE: *shunt* direita esquerda significativo; a: anos; FAR-T: teste de fluência verbal com palavras que começam com F, A e R; ANIM: animais; FPT total: total de figuras desenhadas no teste de 5 pontos; erros: figuras incorretas realizadas no teste de 5 pontos; FAB: teste de avaliação frontal. * teste de Mann-Whitney .

5. DISCUSSÃO

Em nosso estudo avaliamos os fatores de risco para doença cerebrovascular em pacientes com SAAF com ou sem AVCi. Sabemos que a SAAF é uma doença rara com critérios diagnósticos bem estabelecidos³. No nosso meio utilizamos os critérios estabelecidos pelo nosso laboratório onde o anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM é considerado positivo quando maior que 10 GPL ou MPL. Vários artigos na literatura têm discutido a falta de padronização dos testes de ACA, a diferença nos resultados entre os centros e, especialmente, a diferença entre os kits utilizados⁴¹. Optamos por manter os valores de referência de nosso laboratório, no entanto, todos os pacientes incluídos que tiveram valores de anticorpos anticardiolipina entre 10 e 40 GPL ou MPL também tinham uma relação positiva de anticoagulante lúpico e uma história clínica que era altamente sugestiva de SAAF. Infelizmente o antibeta2-glicoproteína I é exame de alto custo, não padronizado e não disponível em nossa instituição, o que poderia ter auxiliado na inclusão de pacientes.

A associação entre SAAF e AVCi é bem reconhecida na literatura. A disfunção neurológica na SAAF pode ser relacionada a processos isquêmicos, inflamatórios ou ainda dano neuronal direto⁴², contudo, pouco se sabe a respeito da fisiopatologia do AVCi na SAAF e pouco se sabe da influência que fatores de risco para doença cerebrovascular podem apresentar neste diagnóstico. Recentemente a literatura vem demonstrando evidências de que estados inflamatórios crônicos tenham um papel importante no desenvolvimento precoce ou na aceleração da aterosclerose⁴³. Alguns estudos mostram que o espessamento médio intimal (EMI) carotídeo em pacientes com SAAF é maior em relação a controles hígidos⁴⁴. O EMI é um marcador de aterosclerose tradicionalmente associado com aumento da incidência de placas em carótidas e coronárias^{43,44}. Se a presença de um maior EMI na população com SAAF está associado a uma maior ocorrência de eventos isquêmicos cerebrais ainda não está determinado.

Em nosso estudo, o tabagismo foi o único fator de risco estatisticamente significativo para doença cerebrovascular isquêmica entre os pacientes com SAAF. Não há outros estudos na literatura que avaliem esta associação e sua importância apesar da associação tabagismo e AVCi ser bem reconhecida. Isto sugere que pacientes com SAAF devem ser desencorajados a fumar independente de sua história clínica.

Ao contrário do esperado, o índice de massa corporal (IMC) em pacientes sem AVCi foi significativamente maior do que nos pacientes com AVCi. Uma das possíveis explicações para este fato é que os pacientes de nosso estudo foram selecionados retrospectivamente com tempo médio desde o AVCi de 8 anos. Provavelmente essa população foi mais bem orientada quanto aos cuidados com a alimentação, prática de atividade física e outras melhorias dos fatores de risco para prevenção secundária.

Também não evidenciamos a presença de placas ateroscleróticas carotídeas significativas em nenhum dos pacientes estudados. Os EMI dos pacientes em estudo não diferiram entre os grupos, o que não corrobora com a hipótese de AVCi aterosclerótico de grandes vasos. Quando investigamos causas de cardioembolia, nenhum paciente apresentou alteração sugestivas no ETT como lesões valvares, acinesia de paredes, hipocontratilidade difusa, aumento de átrio esquerdo ou outros critérios de risco definidos pela

classificação de TOAST⁴⁵. Exceção dirigida ao FOP cuja sensibilidade diagnóstica pelo ETT é muito baixa. Para investigar este fator, optamos por realizar DTCC, cuja sensibilidade e especificidade é similar ao ecocardiograma transesofágico (padrão ouro) e cuja invasibilidade e custo é menor⁴⁶. O FOP é associado com AVCi criptogênico por possibilitar a embolia paradoxal (EP), ou seja possibilitar a passagem de trombos formados na circulação venosa para a circulação arterial através de um SDE^{16, 17}.

Nossos pacientes são portadores de um estado de hipergoagulabilidade e portanto estão predispostos à formação de trombos em leitos venosos. Hipotetizamos que a coexistência de SDE e hipercoagulabilidade pudesse aumentar o risco de AVCi por EP. No entanto não encontramos dados na literatura e desenhamos este estudo.

Nossos resultados, contudo, não mostraram relação entre AVCi e a presença de um SDE em pacientes com SAAF, mesmo quando padrões de isquemia na neuroimagem eram tipicamente consideradas como embólicas (vários territórios arteriais ou lesões corticais).

Curiosamente, uma alta prevalência de SDE foi encontrada em ambos os grupos com SAAF (65 e 53%) versus a prevalência estimada da população na literatura (30%)¹⁶. Infelizmente, não há dados na literatura comparando a prevalência de SDE na população SAAF versus indivíduos saudáveis. É bem conhecido que a SAAF predispõe os pacientes a defeitos cardíacos, tais como anormalidades valvares. Embora especulativo, é provável que os pacientes SAAF possam também apresentar-se com mais *shunts* cardíacos.

Sabe-se porém que EP não correlaciona-se somente com AVCi, mas também com uma série de patologias como migrânea e síndromes descompressivas. Recentemente estudos vêm correlacionando a EP com comprometimento cognitivo e doença de Alzheimer (DA)^{32, 33}. Parece que a EP pode estar associada a uma maior densidade de doença de substância branca em estudos com RNM em pacientes com DA. O mecanismo fisiopatológico postulado seria a microembolia com infartos silenciosos e demência vascular.

Um dado interessante que foi observado durante a execução do nosso estudo é o de que no grupo SAAF sem AVCi houve uma tendência a melhor performance cognitiva em pacientes sem SDE em ambos MEEM e MoCA. Embora nosso estudo não tenha sido desenhado para diagnosticar

microembolia, este dado chamou a atenção para a possibilidade de microembolia silenciosa poder estar ligada ao déficit cognitivo na SAAF. O mesmo efeito não foi observado no grupo com AVCi. Isto pode estar relacionado à dificuldade de comparação entre pacientes com lesões corticais extensas com pacientes com eventos lacunares ou ainda devido a dificuldade de comparar pacientes com lesões múltiplas e lesões localizadas.

Um estudo brasileiro com pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva mostrou uma relação entre a resistência vascular cerebral e pior desempenho cognitivo, sugerindo assim que microembolismo nestes pacientes pode ser responsável por uma proporção significativa dos sintomas cognitivos. Em pacientes sem história prévia de acidente vascular cerebral, os parâmetros do hemisfério direito eram melhores preditores de declínio cognitivo do que os parâmetros do hemisfério esquerdo ⁴⁷.

Os autores aventaram hipótese de que existe uma maior proporção de infartos silenciosos no hemisfério direito, e que microembolia poderia ser responsável pela concomitante disfunção cognitiva e alteração da hemodinâmica cerebral⁴⁸.

No presente estudo, a maioria dos resultados dos testes neuropsicológicos não foram significativamente diferentes entre os grupos. No entanto, pacientes sem sSDE com mais de 10 anos de estudo tiveram melhores escores no FPT, que avalia a função executiva não-verbal. Além disso, pacientes sem sSDE obtiveram melhores escores de desempenho no RCFT, que avalia a memória não-verbal. Ambos os testes avaliam funções do hemisfério direito. As razões para este achado são especulativas, embora seja possível que microembolias no hemisfério direito devido a um SDE possam ser responsáveis em parte pelo desempenho cognitivo inferior de pacientes com SAAF e sSDE.

As limitações para essas análises secundárias incluem a falta de dados de imagem cerebral, o que poderia avaliar se pacientes com SDE significativo possuem mais lesões de substância branca que os pacientes sem SDE significativo. Porém a observação obtida desse estudo abre uma nova frente de pesquisa nesses pacientes.

Os resultados do presente estudo não suportam a hipótese de que embolia paradoxal desempenha um papel importante na fisiopatologia do

acidente vascular cerebral de pacientes com SAAF. Outros mecanismos, como a trombose arterial microvascular podem estar subjacentes ao acidente vascular cerebral nestes pacientes. No entanto, os dados aqui apresentados sugerem que pacientes com SAAF e um SDE significativo têm desempenho pior em testes cognitivos do que os pacientes sem SDE, indicando que uma terapia antitrombótica pode ser benéfica para um subconjunto de pacientes, mesmo na ausência de eventos cerebrais vasculares.

6. CONCLUSÕES

1. O tabagismo foi o único fator de risco para AVCi entre os pacientes com SAAF.
2. O SDE apresenta a mesma prevalência entre os pacientes SAAF com ou sem AVCi.
3. Obteve-se alta prevalência de SDE na população com SAAF.
4. Entre a população SAAF sem AVCi, os pacientes com sSDE apresentaram pior desempenho cognitivo. Estes dois últimos achados merecem estudos multicêntricos para melhor definição.

REFERÊNCIAS

1. HARRIS, E.N., KHAMASHTA, M.A. Antiphospholipid syndrome. **Rheumatology**, 3rd ed, New York, Mosby, 2003. P 1445-53.
2. KRISEMAN, Y.L. Criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients presenting with dermatologic symptoms. **J Am Acad Dermatol**, 57:112-5, 2007.
3. MIYAKIS, S. International consensus statement on an update of The classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome (APS). **J Thromb Haemost**, 4:295 -306, 2006.
4. BOWIE, E.J.W.; THOMPSON, J.H.; PASCUZZI, C.A. Thrombosis in SLE despite circulating anticoagulant. **J Lab Clin Med**, 62: 416-430, 1963.
5. ASHERSON, R.A.; KHAMASHTA, M.A.; GIL, A. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical serological Features. **Medicine**, 68: 366-374, 1989.
6. HARRIS, E.N. Anticardiolipin antibodies by radioimmunoassay and association with thrombosis in Systemic lupus erythematosus. **Lancet**, 2: 1211-1214, 1983.
7. LOUZADA, J.R.P. Retrospective analysis of 301 patients whose sera were tested for antiphospholipid antibodies. **Rev Bras Reumatol**, 35: 22-23, 1995.
8. HARRIS, E.N. Thrombosis, recurrent fetal loss, thrombocytopenia: predictive value of IgG anticardiolipin antibodies. **Arch Intern Med**, 146: 2153-2156, 1986.
9. WILSON, W.A.; GHARAVI, A.E.; KOIKE, T. *et cols*. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid

syndrome: report of an international workshop. **Arthritis Rheum**, 42: 1309-11, 1999.

10. ROUBEY RAS, MALDONADO MA, BYRD SN. Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to beta2-gpl and a conventional anticardiolipin immunoassay. **Arthritis Rheum** 39: 1606-7, 1996.

11. LEVINE, S.R.; BREY, R.L.; TILLEY, B.C. *et cols*. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. **JAMA**, 291(5):576-84, 2004.

12. TENEDIOS, F.; ERKAN, D.; LOCKSHIN, M.D. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome, **Lupus**, 14(9):691-6, 2005.

13. KRISEMAN, Y.L. Criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients presenting with dermatologic symptoms. **J Am Acad Dermatol**, 57:112-5, 2007.

14. TINCANI, A.; BRANCH, W.; LEVY, R.A. *et cols*. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. **Lupus**, 12(7):524-9, 2003.

15. BORBA, E.F.; BONFÁ, E.; ASHERSON, R.A. Desvendando a Síndrome Antifosfolípide Catastrófica (Síndrome de Asherson). **Rev Bras Reumatol**, 45 (6): 374-81, 2005.

16. ASHERSON, R.A.; CERVERA, R.; DE GROOT, P.G. *et cols*. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. **Lupus**, 12(7):530-4, 2003.

17. LANGE, M.C.; ZAMPRONI, L.N.; BRAATZ, V. *et cols*. Ischemic stroke in a patient with Crohn's disease: a confirmed paradoxical embolism mechanism. **Arq Neuropsiquiatria**, 2010; 68:651-2.

18. LOCK, J.E. Patent foramen ovale is indicted, but the case hasn't gone to trial. **Circulation**, 2000; 101: 838.

19. CHAMIÉ, F.; CHAMIÉ, D; RAMOS, S. *et cols.* Fechamento Percutâneo do Forame Oval Patente. **Revista Brasileira de Cardiologia invasiva**, 2005, 13: 185 -197.

20. PATTEN, B.M. The closure of the foramen ovale. **Am J Anat**, 1931; 48:19-44.

21. HAGEN, P.T., SCHOLZ, D.G., EDWARDS, W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. **Mayo Clin Proc**, 1984;59:17-20.

22. PÉREZ, E.S. Aspectos radiológicos, clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos en pacientes con ictus y forame oval permeable, y su relación con la recurrencia del ictus. 176f. **Tese (Doutorado em Medicina e Cirurgia)** – Departamento de Medicina, Universidad Autônoma de Barcelona, Barcelona, 2006.

23. COHNHEIN, J. Thrombose und embolie. **Vorlesung Über Allgemeine Pathologie**, Berlin, Germany:Hirschwald;1877. p.134.

24. Marriott K, Manins V, Forshaw A, Wright J, Pascoe R. Detection of Right-to-Left Atrial Communication Using Agitated Saline Contrast Imaging: Experience with 1162 Patients and Recommendations for Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**. 2012 Oct 13

25. LECHAT, P., MAS, J.L., LASCAULT, G. *et cols.* Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. **N Engl J Med**, 1988; 318:1148–52.

26. STEINER, M.; DI TULLIO, M.R.; RUNDEK, T. *et cols.* Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. **Stroke**, 1998; 29: 944-8.
27. WEBSTER, M.W.; CHANCELLOR, A.M.; SMITH, H.J. *et cols.* Patent foramen ovale in young stroke patients. **Lancet**, 1988; 2:11-12.
28. BRIDGES, N.D.; HELLENBRAND, W.; LATSON, L. *et cols.* Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. **Circulation**, 1992; 86: 1902-8.
29. SIEVERT, H.; HORVATH, K.; ZADAN, E. *et cols.* Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemia attack/stroke. **J Intervent Cardiol**, 2001;14:261-6.
30. BOGOUSSLAVSKY, J.; GARAZI, S.; JEANRENAUD, X. *et cols.* Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study. **Neurology**, 1996;46:1301-5.
31. WINDECKER, S.; WAHL, A.; CHATTERJEE, T. *et cols.* Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. **Circulation**, 2000;101:893-8.
32. MAS, J.L.; ARQUIZAN, C.; LAMY, C; ZUBER, M. *et cols.* Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both. Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. **N Engl J Med**, 2001;345:1740-6.
33. PURANDARE, N.; OUDE-VOSHAAR, R.C.; BURNS, A. *et cols.* Paradoxical embolization: a potential cause of cerebral damage in Alzheimer's disease? **Neurol Res**, 2006; 28: 679-84.

34. PURANDARE, N.; OUDE-VOSHAAR, R.C.; BURNS, A. *et cols.* Paradoxical embolisation and cerebral white matter lesions in Dementia. **The British Journal of Radiology**, 2008; 81: 30–34.
35. FLOREZ, J.C.; AY, H.; VAN COTT, E.M. *et cols.* Patent foramen ovale and hypercoagulability as combined risk factors for stroke. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, 2003; 12:114-8.
36. RAJAMANI, K.; CHATURVEDI, S.; JIN, Z. *et cols.* Patent Foramen Ovale, Cardiac Valve Thickening, and Antiphospholipid Antibodies as Risk Factors for Subsequent Vascular Events: The PICSS-APASS Study. **Stroke**, 2009; 40; 2337-2342.
37. DI TULLIO, M.R.; SANTONI-RUGIU, F.; SACCO, R.L., *et cols.* Patent foramen ovale and hypercoagulable states in ischemic stroke patients. **Circulation**, 1994; 90:398.
38. BARINAGARREMENTERIA, F.; SANTOS, J.; RUIZ-SANDOVAL; J.L. *et cols.* Prothrombotic states as triggering of cerebral infarction in patients with patent foramen ovale. **Neurology**, 1998; 50:155.
39. CHATURVEDI, S. Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. **J Neurol Sci**, 1998; 160:158-160.
40. SCHWARZE, J.J.; KLINGELHOFER, J.; KIM, S. *et cols.* Coexistence of a prothrombotic state and right-to-left shunts: a potential mechanism of paradoxical embolism? **Neurology**, 1998; 50:154.
41. CAROD-ARTAL, F.J.; NUNES, S.; PORTUGAL, D. Thrombophilia and patent foramen ovale in young stroke patients. **Neurologia**, 2006; 21:710-6.
42. PENGO, V.; BIASIOLO, A.; BISON, E. *et cols.* Antiphospholipid antibody ELISAs: survey on the performance of clinical laboratories assessed by using

lyophilized affinity-purified IgG with anticardiolipin and anti-beta2-Glycoprotein I activity. **Thromb res**, 2007; 120(1):127-33.

43. MUSCAL, E.; BREY, R.L. Antiphospholipid Syndrome and the Brain in Pediatric and Adult Patients. **Lupus**, 2010 April ; 19(4): 406–411.

44. ROSS, R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. **N Engl Med**, 1999; 340:115–26.

45. MEDINA, G.; CASAOS, D.; JARA, J.J. *et cols*. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. **Ann Rheum Dis**, 2003;62:607–610.

46. AY, H.; FURIE, K.L.; SINGHAL, A. *et cols*. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. **Ann neurol**, 2005 Nov; 58(5):688-97.

47. LANGE, M.C.; ZÉTOLA, V.F.; DE SOUZA, A.M. *et cols*. Transcranial Doppler for patentforamen ovale screening: is there a good correlation with transesophageal echocardiography? **Arq Neuropsiquiatria**, 2008; 66: 785-789.

48. JESUS, P.A.P.;VIEIRA-DE-MELO, R.M. Cognitive dysfunction incongestive heart failure: Transcranial Doppler evidence of microembolic etiology. **Arq Neuropsiquiatria**, 2006; 64: 207-210.

ANEXOS

ANEXO I – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL
(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____
Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

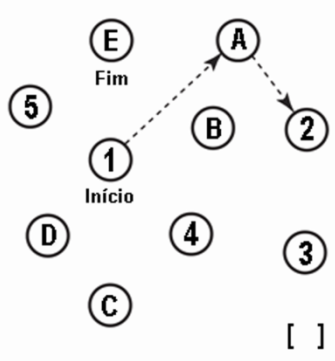
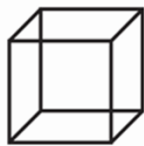

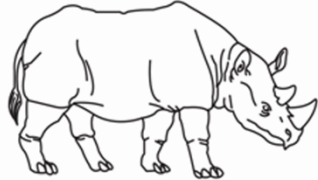
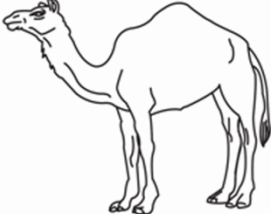
- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão" (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

ESCORE: (___/30)



ANEXO II – MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Versão Experimental Brasileira Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
 Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA							Pontos
		Copiar o cubo					
		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)					
		[]	[]	[]	[]	[]	5
NOMEAÇÃO							
							3
[]		[]		[]			3
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.					Sem Pontuação
		1ª tentativa	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho
		2ª tentativa					
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo). O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2					2
		Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B					1
		Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto					3
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [] O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []					2
		Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)					1
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua					2
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS					5
OPCIONAL		Pista de categoria [] [] [] [] [] Pista de múltipla escolha [] [] [] [] []					Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
ORIENTAÇÃO		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade					6
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)						TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade _____/30	

ANEXO III- TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

Estudo "Análise dos fatores de risco para doenças cerebrovasculares em pacientes portadores da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide"

EXERCÍCIO RCFT E TCFT



RCFT	REY COMPLEX FIGURE TEST			
NOME:		DATA:		
Pontuação:		Correto e mal colocado = 1	Distorcido e mal colocado = 0,5	
Correto e bem colocado = 2		Distorcido mas bem colocado = 1	Ausente = 0	
		C	MI	MT
1. Cruz no campo esquerdo, fora do retângulo: a cruz deve ir até a linha horizontal central do retângulo maior e estender-se até acima do retângulo. A linha que une a cruz ao retângulo deve estar aproximadamente no meio da cruz e entre o detalhe 7 (traço sobre o retângulo pequeno) e o topo do retângulo maior. <i>Se houver erro de colocação ou distorção do retângulo pequeno deve-se considerar a posição em relação ao retângulo maior.</i>				
2. Retângulo maior: a linha horizontal do retângulo não deve ser maior do que 2 vezes (não pode ser mais do que o dobro) a linha vertical, não pode ser quadrado. Dar 0,5 ponto se o retângulo estiver incompleto ou distorcido. <i>Idealmente a linha horizontal é 30 % maior que a vertical, se esta diferença for menor que 10% considera-se um quadrado. Se houver um quadrado bem colocado e não distorcido ou retângulo na posição vertical dar 1 ponto.</i>				
3. Cruz diagonal: deve encostar-se aos 4 cantos do retângulo e sua interseção deve ser no centro do mesmo.				
4. Linha horizontal no meio do retângulo: Deve cortar o retângulo do centro do lado esquerdo ao centro do lado direito numa linha direta.				
5. Linha vertical: deve iniciar-se no ponto central superior do retângulo e seguir-se numa linha interrupta até o ponto central inferior do retângulo. Os detalhes 4, 5 e 6 devem se juntar no centro do retângulo. Se isso não acontecer, geralmente, apenas 1 detalhe é marcado como mal colocado.				
6. Retângulo pequeno a esquerda do retângulo grande: Deve estar dentro do retângulo grande e a esquerda. As bordas do detalhe 6 são definidas pelo topo do retângulo caindo entre as linhas 2 e 3 da linha paralela que forma o detalhe 8. O retângulo menor deve ser aproximadamente ¼ do maior, deve estar no meio, entre o lado esquerdo e o centro da linha vertical do retângulo. A cruz dentro do detalhe 6 deve encostar os 4 cantos e deve interceder no centro do retângulo.				
7. Pequeno traço em cima do retângulo pequeno: A linha reta dentro do detalhe 6 deve ser menor do que a aparência da horizontal do mesmo detalhe e deve estar entre o topo do detalhe 6 e a segunda linha do detalhe 8.				
8. Quatro linhas paralelas no canto superior esquerdo: As 4 linhas paralelas devem estar dentro do retângulo no canto superior esquerdo e os espaços entre elas devem ser aproximadamente os mesmos. Se as linhas estiverem distorcidas ou em um número diferente de 4 pontua-se 1.				
9. Triângulo em cima do retângulo grande a direita: Deve estar acima do retângulo, do lado superior direito e deve ter a altura menor que a base.				
10. Pequena linha vertical abaixo do triângulo: Dentro do retângulo logo abaixo do detalhe 9, deve estar claramente deslocada para a esquerda dentro do quadrilátero superior direito no retângulo.				
11. Círculo com 3 pontos a direita em cima: Deve estar abaixo da metade direita do quadrilátero superior direito. Não deve tocar nenhum dos 3 lados da área triangular na qual está posicionado. O posicionamento dos pontos deve ser de maneira que 2 deles fiquem em cima e 1 embaixo, se parecendo com um rosto (face).				
12. 5 linhas paralelas cruzando a diagonal a direita embaixo: Cruzam a parte inferior do detalhe 3, devem estar dentro do quadrilátero inferior direito. Não devem tocar nenhum dos lados do quadrilátero e devem ser aproximadamente equidistantes.				
13. Triângulo ligado ao retângulo grande a direita: Localizado na extremidade direita do retângulo maior não deve ter a altura maior do que a metade da linha mediana horizontal do retângulo. A inclinação dos lados do triângulo não deve ser uma continuação da inclinação do detalhe 9.				
14. Losango ligado ao triângulo a direita: Anexo ao final do detalhe 13, não deve estender-se além do retângulo maior (detalhe 2).				
15. Linha vertical cruzando o triângulo: Dentro do triângulo (detalhe 13) deve ser paralela a linha vertical do detalhe 2 e deve estar deslocada para a esquerda dentro do detalhe 13.				
16. Linha horizontal dentro do triângulo: A linha horizontal dentro do detalhe 13, que é uma continuação do detalhe 4, deve começar no ponto médio do lado direito do retângulo e estender-se até o topo do triângulo. Se o triângulo estiver superficialmente deformado, ou se o detalhe 4 não encontrar o ponto médio do lado direito do retângulo, o detalhe 16 deve ser marcado integralmente se essa linha for do topo do triângulo ao ponto médio do lado direito do retângulo.				
17. Cruz ligada a linha vertical central: A cruz anexa à área central inferior do retângulo deve ter o seu lado direito claramente maior que seu lado esquerdo, porém não deve ultrapassar o fim do retângulo. Na sua extremidade esquerda também deve começar no ponto médio do lado direito do quadrado.				
18. Quadrado ligado ao retângulo embaixo a esquerda: O canto inferior esquerdo do detalhe 2 deve ser claramente um quadrado em oposição a forma retangular do detalhe 6. Seus lados devem ser do mesmo tamanho que o aspecto horizontal do detalhe 6, estendendo-se equidistante entre o lado esquerdo do retângulo e a linha mediana vertical do mesmo.				
TOTAL (max 36)				

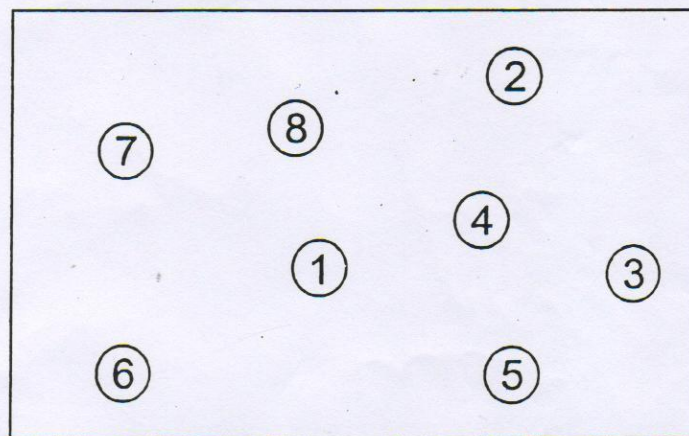
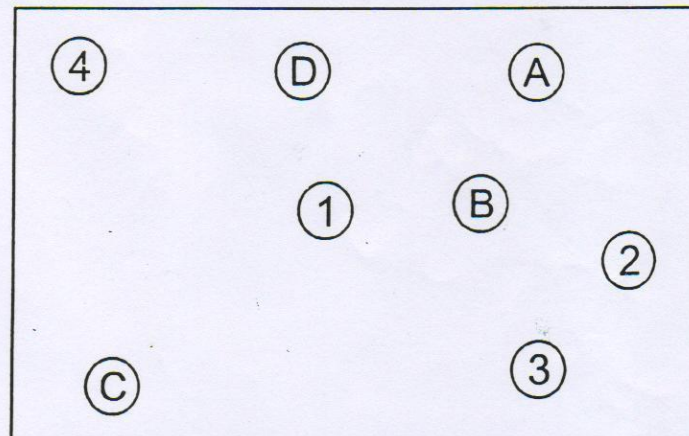
TESTE DE TRILHAS**NOME:****Data:**

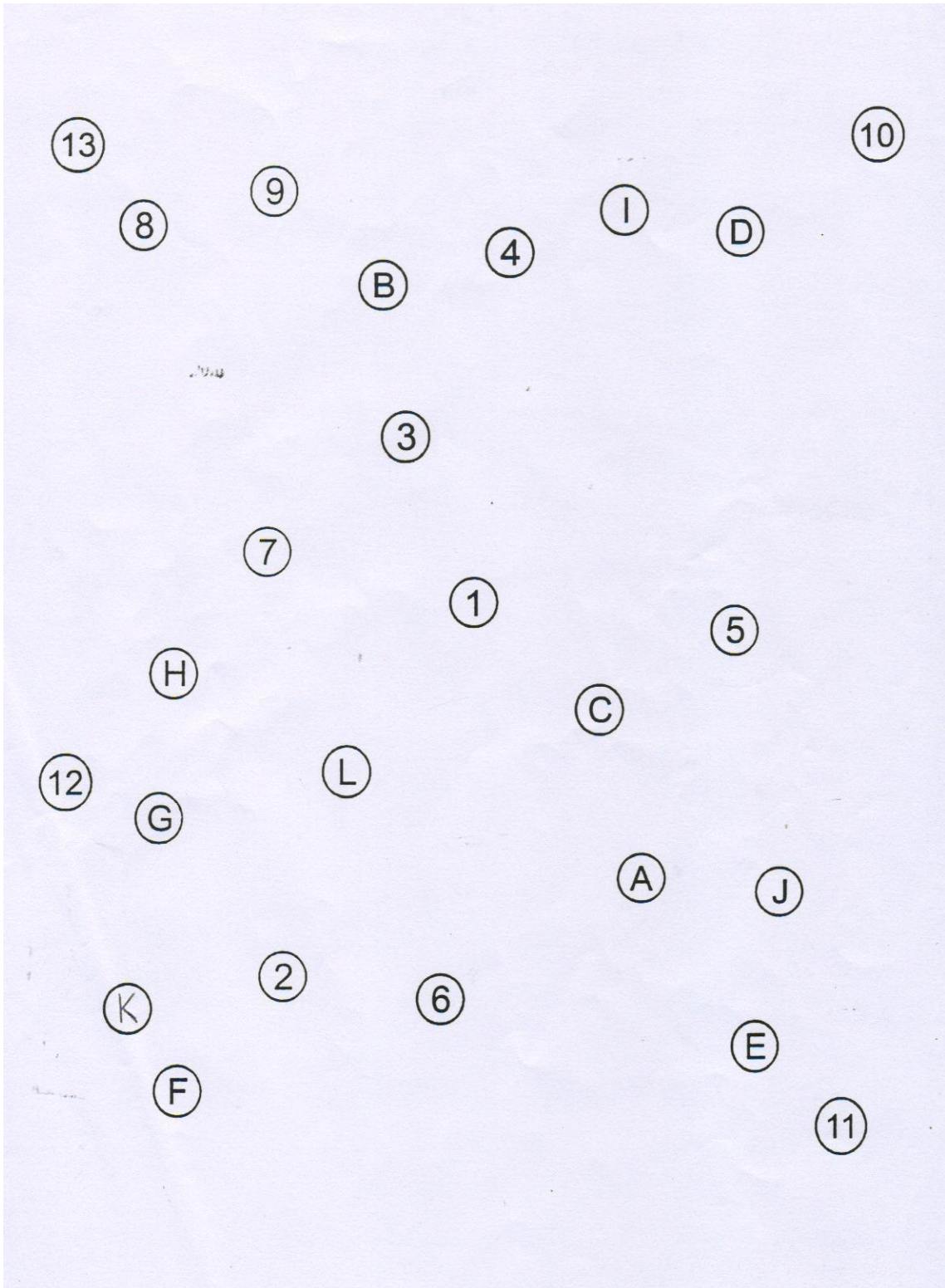
Trilha A	conexões	Trilha B	conexões
----------	----------	----------	----------

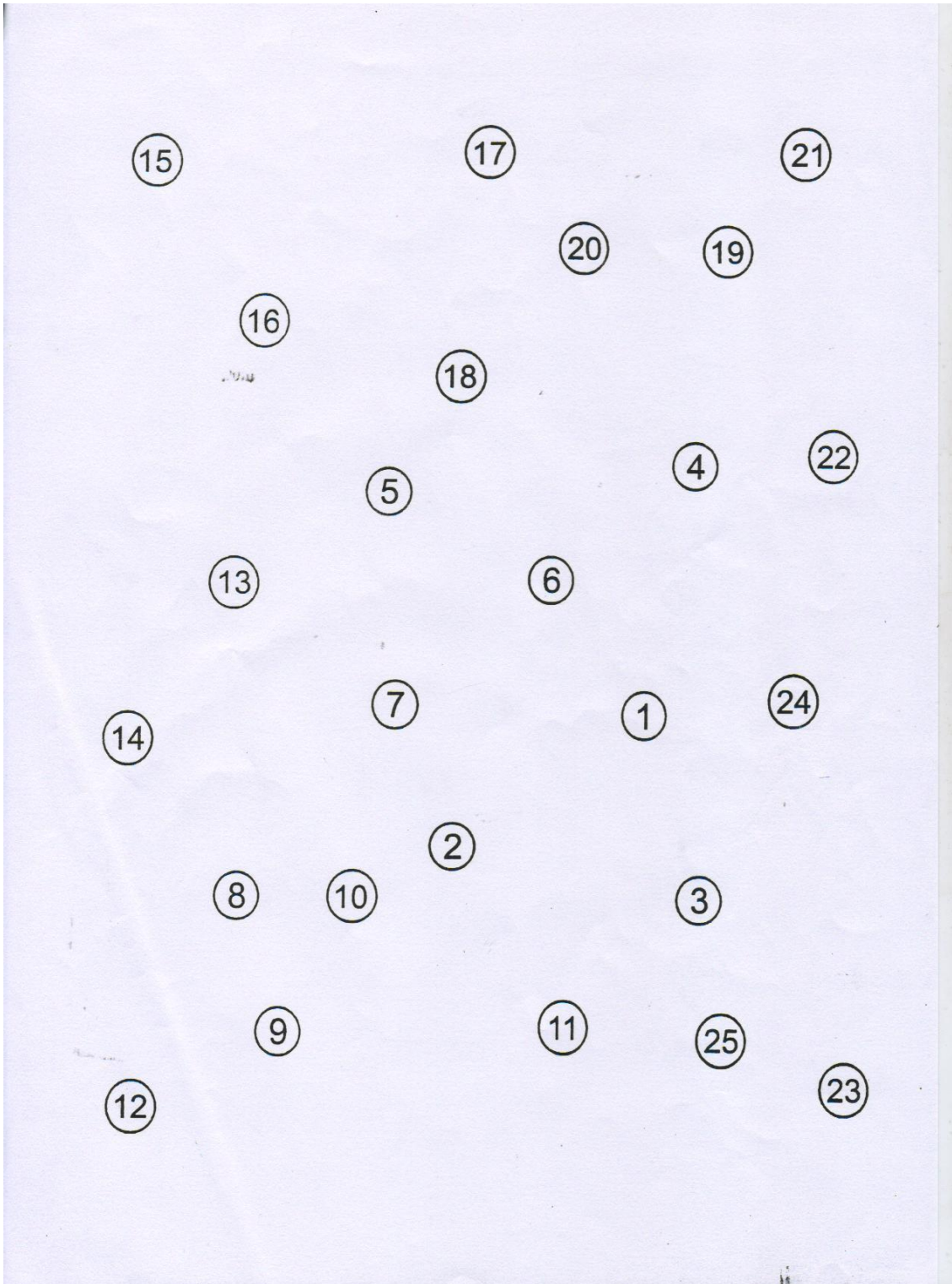
Tabela para adultos com escolaridade até 1º grau (Bornstein 1985)

idade	homens				mulheres			
	Trilha A		Trilha B		Trilha A		Trilha B	
	média	dp	média	dp	média	dp	média	dp
20-39	28.3	8.4	70.0	28.7	23.2	5.5	56.4	21.3
40-59	38.9	12.5	107.8	52.2	30.5	9.2	76.7	25.7
60-69	37.6	8.5	119.4	42.3	40.7	12.9	96.4	27.3

Pesquisa 1999- Trilhas B	masculino		feminino	
	1º grau	2º grau	1º grau	2º grau
escolaridade				
media	142.09	104.27	136.77	101.68
desvio padrão	55.31	29.86	58.40	45.17
1 sd	197.40	134.13	195.17	146.85
2 sd / cut off	252.71	163.99	253.57	192.02

A**B**





Estudo "Análise dos fatores de risco para doenças cerebrovasculares em pacientes portadores da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide"

EXERCÍCIO RAVLT



RAVLT 1

NOME:		Data:					
RAVLT Diniz, 2000		ADOLESCENTES (N=88)		ADULTOS (N=70) (20-59)		Idosos (N=60) (60 anos)	
		Médias	Desvio	Médias	Desvio	Médias	Desvio
A 1		7,63	1,70	6,29	1,56	4,57	1,42
A 5		13,10	1,57	12,74	1,62	9,92	1,33
Total A1-A5		55,70	6,65	50,71	6,82	37,83	8,13
A 7		12,23	2,36	10,64	2,17	7,30	2,46

lista A	A1	A2	A3	A4	A5	lista B	B1	A6	A7	
janela						livro				Janela
azeite						fruta				azeite
reunião						barco				reunião
salsa						carimbo				salsa
lanche						sino				lanche
móvel						álcool				móvel
teatro						caldo				teatro
rádio						macaco				rádio
olho						tomate				olho
pacote						borracha				pacote
lata						arroz				lata
fogueira						carta				fogueira
carro						lua				carro
toalha						vale				toalha
projeto						trilha				projeto
Intrusos										
Total										

janela (A)
vinagre (SA)
projeto (A)
cortina (SA)
livro (B)
carro (A)
abacate (SB)
azeite (A)
objeto (PA)
fruta (B)

festa (SA)
barco (B)
reunião (A)
carimbo (B)
peneira (PA)
lata (A)
sino (B)
borracha (B)
colchão (PA)
lanche (A)

álcool (B)
móvel (A)
armário (SA)
teatro (A)
caldo (B)
macaco (B)
palco (SA)
tomate (B)
rádio (A)
hino (PB)

arroz (B)
batalha (PA)
olho (A)
televisão (SA)
pacote (A)
bolacha (SPB)
salsa (A)
cachimbo (PB)
pata (PA)
fogueira (A)

lua (B)
latão (SB)
vale (B)
sacola (SA)
trilha (B)
balsa (SPA)
nariz (SA)
toalha (A)
jarro (PA)
carta (B)

RECONHECIMENTO DE PALAVRAS

janela	festa	álcool	arroz	lua
vinagre	barco	móvel	batalha	latão
projeto	reunião	armário	olho	vale
cortina	carimbo	teatro	televisão	sacola
livro	peneira	caldo	pacote	trilha
carro	lata	macaco	bolacha	balsa
abacate	sino	palco	salsa	nariz
azeite	borracha	tomate	cachimbo	toalha
objeto	colchão	rádio	pata	jarro
fruta	lanche	hino	fogueira	carta

FRONTAL ASSESSMENT BATTERY – BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL

(Adaptação brasileira de Beato; Nitirini; Formigoni; Carameli, 2007, *Dementia & Neuropsychology*, 1,pg59
ORIGINAL Dubois, et al *Neurology*, 2000;55,pg1621)

1.	<p>Similaridades (conceituação) “De que maneira eles são parecidos?” (Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes). “Uma banana e uma laranja”. “Uma mesa e uma cadeira”. “Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.</p>	<p>Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas). – Três corretas: 3 – Duas corretas: 2 – Uma correta: 1 – Nenhuma correta: 0</p>
2.	<p>Fluência lexical (flexibilidade mental) “Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘S’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”. Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: “qualquer palavra começando com a letra ‘S’”. O tempo permitido é de 60 segundos.</p>	<p>Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas). – Mais do que nove palavras: 3 – Seis a nove palavras: 2 – Três a cinco palavras: 1 – Menos de três palavras: 0</p>
3.	<p>Série motora (programação) “Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”. O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-borda palma”. “Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”. O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.</p>	<p>Escore – Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3 – Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2 – Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1 – Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0</p>
4.	<p>Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência) “Bata duas vezes quando eu bater uma vez”. Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1. “Bata uma vez quando eu bater duas vezes”. Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2. O examinador executa a seguinte série: 1- 1- 2- 1- 2- 2- 2- 1- 1- 2.</p>	<p>Escore – Nenhum erro: 3 – Um ou dois erros: 2 – Mais de dois erros: 1 – Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0</p>
5.	<p>Vai- não vai (controle inibitório) “Bata uma vez quando eu bater uma vez” Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1. “Não bata quando eu bater duas vezes”. Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2. O examinador executa a seguinte série: 1- 1- 2- 1- 2- 2- 2- 1- 1- 2.</p>	<p>Escore – Nenhum erro: 3 – Um ou dois erros: 2 – Mais de dois erros: 1 – Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0</p>
6.	<p>Comportamento de apreensão (autonomia ambiental) “Não pegue minhas mãos” O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.</p>	<p>Escore – Paciente não pega as mãos do examinador: 3 – Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2 – Paciente pega as mãos sem hesitação: 1 – Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0</p>

ANEXO IV- ARTIGO ORIGINAL

ARTICLE

Right-to-left shunt and the hypercoagulable state: does paradoxical embolism play a role in patients with antiphospholipid syndrome and stroke?

Shunt direita-esquerda e hipercoagulabilidade: embolia paradoxal pode ser responsável pelo AVC na SAF?

Laura Nicoletti Zamproni, Viviane Flumignan Zétola, Marcos Christiano Lange

ABSTRACT

Patent foramen ovale is associated with paradoxical embolism (PE) and stroke. Hypercoagulable states, such as antiphospholipid syndrome (APS), can exacerbate PE by increasing clot formation. The aim of this study was to verify whether patients with APS and stroke present a right-to-left shunt (RLS) with greater frequency than patients with APS but without stroke. **Methods:** Fifty-three patients with APS were tested for RLS using contrast-enhanced transcranial Doppler (cTCD); 23 patients had a history of stroke (Stroke Group) and 30 had no history of stroke (No-stroke Group). **Results:** cTCD was positive in 15 patients (65%) from the Stroke Group and in 16 patients (53%) in the No-stroke Group ($p=0.56$). The proportion of patients with a small RLS (≤ 10 high-intensity transient sign or HITS) and a large RLS (>10 HITS) was similar between the groups without significant difference. **Conclusions:** Our data do not support the theory that paradoxical embolism may play an important role in stroke in APS patients.

Key words: antiphospholipid syndrome, stroke, paradoxical embolism, right-to-left shunt.

RESUMO

O forame oval patente está associado com embolia paradoxal e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). Estados de hipercoagulabilidade, como a síndrome antifosfolípida (SAF), podem facilitar esse processo, aumentando a formação de coágulos. O objetivo deste estudo foi verificar se pacientes com SAF e AVCi apresentam maior frequência de shunt direita-esquerda (SDE), comparados a pacientes com SAF sem AVCi. **Métodos:** Cinquenta e três pacientes com SAF foram testados para SDE usando Doppler transcraniano contrastado (DTCC): 23 com AVCi (Grupo AVC) e 30 sem história de AVCi (Grupo Controle). **Resultados:** DTCC foi positivo em 15 pacientes (65%) do Grupo AVC e em 16 pacientes (53%) no Grupo Controle ($p=0,56$). A proporção de pacientes com pequeno SDE (≤ 10 HITS) e grande SDE (>10 HITS) foi semelhante nos dois grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos. **Conclusões:** Nossos dados não sugerem que embolia paradoxal seja causa importante de AVCi em pacientes com SAF.

Palavras-Chave: síndrome antifosfolípida, acidente vascular cerebral isquêmico, embolia paradoxal, shunt direita-esquerda.

Patients with cryptogenic arterial ischemic stroke have a high prevalence of a patent foramen ovale (PFO)¹. However, the simple existence of a right-to-left shunt (RLS) does not appear sufficient to explain the increased risk of ischemic stroke, and other significant factors must be required². A hypercoagulable state could be one of these factors, because it increases thrombogenic mechanisms, such as venous thrombosis, which is related to paradoxical embolism (PE)³.

Antiphospholipid syndrome (APS) is one of the most frequently acquired thrombophilias⁴. The presence of

antiphospholipid antibodies (aPL) is associated with ischemic stroke⁴⁻⁷. Nevertheless, the mechanism underlying stroke in these patients remains unclear, and there is a lack of data in the literature on the role that PE may play in the pathophysiology of arterial ischemic stroke in APS patients. Therefore, the association of stroke with the combined presence of APS and an RLS is of interest.

The aim of this study was to verify whether APS patients who have experienced stroke present with a higher frequency of RLS than patients with APS without a history of stroke.

Neurology Division, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba PR – Brazil.

Correspondence: Laura Nicoletti Zamproni; Hospital de Clínicas, Serviço de Neurologia; Rua General Carneiro, 181/4º andar; 80060-900 Curitiba PR – Brasil; E-mail: lnzamproni@yahoo.com.br

Conflict of interest: There is no conflict of interest to declare.

Received 28 August 2011; Received in final form 17 February 2012; Accepted 24 February 2012

METHODS

This is a cross-sectional study conducted prospectively. All patients diagnosed with APS and followed at the outpatient clinic of the Neurology and Rheumatology Division of the Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, were recruited between March 2009 and December 2010. After receiving written, informed consent, patients were evaluated by a single neurologist from the same institution and examined for the presence of an RLS. The Local Ethics Committee approved this study.

An APS diagnosis was made when the subject fulfilled the modified Sapporo criteria⁸ (at least, one clinical criterion and one laboratory criterion must have been met). The laboratory criteria were assessed using the standards and benchmarks provided by the local laboratory that processed the patient samples. The anticardiolipin IgG or IgM value was considered positive when greater than 10 GPL or MPL. That value is adopted in our laboratory although the literature only considers values over 40 GPL or MPL as positive. Several articles in the literature have discussed the lack of standardization of anticardiolipin tests, the difference in results between centers and especially the difference between the kits utilized⁹. This reference value was maintained in our laboratory, however all patients included who had anticardiolipin antibody values between 10 and 40 GPL or MPL also had a positive lupus anticoagulant ratio and a clinical history that was highly suggestive of APS. The level of lupus anticoagulant was considered positive when its ratio was greater than one, provided that the patient was not receiving heparin. If the patient was receiving oral anticoagulants, levels of international normalized ratio (INR) of up to 3.0 were accepted as a positive lupus anticoagulant test. If the patient had an INR that was greater than 3.0, the positive lupus anticoagulant test was not accepted, the anticoagulation treatment was adjusted and the lupus anticoagulant test was repeated.

Clinical and neurological evaluations were conducted on all cases, and no patients indicated the presence of an extracranial or an intracranial stenosis in their ultrasonography results. All patients had a transthoracic echocardiogram, but no patient had any significant alteration. All patients with a positive stroke history were previously evaluated to exclude other etiologies before they were considered as having an arterial ischemic stroke due to APS and, thus, were included in the current study. All patients underwent an additional brain computed axial tomography (CT). Five patients in each group had a magnetic resonance image (MRI) in the last two years, and Flair and diffusion sequences of these exams were also analyzed. Ischemic stroke was considered to be present when the patient had a previous history of a sudden neurologic deficit accompanied by an arterial territory lesion on CT or MRI. Arterial territories were classified into three clusters for analysis: cortical, when the stroke included a distal lesion;

subcortical for lesions greater than 1,5 mm and not involving the cortex; and microvessels, when the lesions were smaller than 1,5 mm. The patients were classified into two groups based on stroke investigation: Stroke Group, composed of patients with APS with a confirmed history of stroke; and No-stroke Group, composed of patients with APS with normal brain images and without a history of stroke.

The RLS investigation was performed by a single neurologist (it was not involved patients clinical evaluation) with expertise in contrast-enhanced transcranial Doppler (cTCD) ultrasonography. The cTCD (DWL Doppler-Box, Singen, Germany) procedures were performed while the patients were in a supine position, and the neurologist was blinded to the patients' medical status. Two 2-MHz-pulsed Doppler transducers were fixed using a head frame (DWL DiaMon, Singen, Germany), and the main stems of both middle cerebral arteries (MCAs) were insonated through the temporal window at a depth of 55 to 65 mm to capture a small sample volume of 12 mm in length with M-mode.

The contrast agent (CA) was composed of a mixture of 9 mL saline and 1 mL air. Prior to the infusion, the solution was prepared by agitating the mixture 10 times between two 10-mL syringes via a three-way tap, which was connected to a 24-gauge intravenous catheter that was inserted into the superficial vein of the patient's arm. The distance from the catheter to the syringes was less than 10 cm. The CA was injected over five seconds into the antecubital vein.

The procedure was conducted while the patient was resting (resting phase) and before he performed a Valsalva maneuver (VM) protocol. The VM was performed five seconds after the CA was injected, and its effectiveness was confirmed by a 25% decrease of MCA flow velocity and by a deflection of at least 40 mmHg in a manometer that the patient exhaled into during the VM. Both studies (resting phase and VM phase) were repeated three times, with each test lasting one minute.

Patients were considered RLS-positive when at least one high-intensity transient sign (HITS) was detected on the spectral display of at least one of the monitored MCAs. Conversely, the patient was determined to have no RLS (RLS negative) when, during the 60 seconds following the injection of the CA, there was no identified HITS in either MCA. Based on the cTCD results, the patients were classified as RLS-negative, "small RLS" when the patient presented with an RLS that was identified to be small (≤ 10 bubbles) or "large RLS" when the patient's RLS was identified to be large (> 10 bubbles).

Exclusion criteria comprised the following items: no temporal window; a lack of peripheral venous access; or patients were restricted to the bed or with serious sequelae that were incompatible with the examination; or self-exclusion.

Statistical analyses were performed using the Statistica 6.0 software. Statistical significance was assessed using chi-squared tests, Student's t-tests or Mann-Whitney tests. Statistical significance was determined using a critical value of $p < 0.05$.

RESULTS

During the study period, 53 patients fulfilled the criteria for APS. No patient was excluded. Of these APS patients, 23 had a history of stroke (Stroke Group), and 30 had no history of stroke (No-stroke Group). In the Stroke Group, there were 20 women, and the mean \pm standard deviation (SD) age was 42 ± 12 years old. Six patients had APS secondary to systemic lupus erythematosus (SLE), and 17 patients had primary APS. Neuroimaging results revealed that only 40% of patients had multiple ischemic lesions, and 30% had lesions of different arterial territories (with 75% of the cases indicating a stroke in the anterior circulation). The stroke was cortical in 53%, subcortical in 30% and in the basal ganglia in 17% of patients. In addition to stroke, another thrombotic event was found in 13% of patients, and gestational morbidity was found in 17% of patients.

In the No-stroke Group, there were 22 women, and the mean \pm SD age was 38 ± 11 years. Fourteen patients had APS secondary to SLE, one patient had APS secondary to rheumatoid arthritis, and 15 patients had primary APS. The main clinical event present in 20 patients was deep venous thrombosis (DVT). Four patients presented with a pulmonary embolism, three patients exhibited a cerebral venous thrombosis (without brain venous ischemia), and eight presented with gestational morbidity. There was no significant difference between Stroke Group and No-stroke Group. These demographics are presented in Table 1.

cTCD was positive in 15 (65%) patients from the Stroke Group and in 16 (53%) from the No-stroke Group ($p=0,56$). In the Stroke Group, 8 patients showed the presence of an RLS confirmed by a resting test, and all 15 patients had confirmed RLS using the VM test. When separated into different grades of RLS, this group was comprised of eight patients with a small RLS and seven with a large RLS. In the No-stroke Group, small RLS and large RLS were observed in eight patients each. There was no significant difference between the No-stroke and Stroke Groups. These results are shown in Table 2.

In the Stroke Group, the patients with only one ischemic territory ($n=14$) had a small RLS in five cases and a large RLS in four cases; five patients were RLS-negative. In patients with multiple ischemic territories ($n=9$), three patients had a small RLS, three had a large RLS, and the other three patients were RLS-negative, as shown in Table 3.

Eighteen patients had an anterior circulation stroke: nine patients had cortical lesions, six patients had subcortical lesions, and three patients had microvascular lesions. Approximately 50% of patients with a cortical and subcortical anterior circulation stroke and 100% of basal ganglia stroke cases were RLS-positive. In the five patients with a posterior circulation stroke, three had cortical lesions, and two exhibited brainstem (BS) lesions. We found that 66% of patients with a cortical posterior circulation stroke and

Table 1. Demographics of APS patients, separated into Stroke and No-stroke Groups.

	Stroke Group	No-stroke Group	p-value
Patients	23	30	-
Female	20	22	0.38
Age (y)	42 ± 12	38 ± 11	0.29
Primary APS	17	15	0.14
Secondary APS	6	15	0.14
SLE	6	14	0.21
Duration of APS (y)	5 ± 6	5 ± 5	0.75
Gestational morbidity	4 (17%)	8 (26%)	0.64
DVT history	2 (8%)	20 (66%)	0.0001
Time since stroke (y)	8 ± 7	-	-

y:years;APS:antiphospholipid syndrome;SLE:systemic lupus erythematosus; DVT: deep venous thrombosis.

Table 2. RLS in Stroke and No-stroke Groups.

	Stroke Group	No-stroke Group	p-value
Patients	23	30	
RLS-positive	15	16	0.56
Positive in resting test	8	10	0.85
Only positive in VM test	7	6	0.58
Small RLS	8	8	0.74
Large RLS	7	8	0.99

RLS: right-to-left shunt; VM:Valsalva maneuver.

Table 3. RLS in Stroke Group.

	Single lesion	Multiple lesions	p-value
Patients	14	9	
RLS-negative in VM test	5	3	0.63
Small RLS in VM test	5	3	
Large RLS in VM test	4	3	

RLS: right-to-left shunt; VM:Valsalva maneuver.

Table 4. RLS and stroke characteristics in patients with APS.

Stroke territory	Patients	RLS-negative	RLS-positive	p-value
Anterior circulation	18			
Cortical	9	4 (45%)	5 (55%)	0.5
Subcortical	6	3 (50%)	3 (50%)	
Microvascular	3	0 (0%)	3 (100%)	
Posterior circulation	5			
Cortical	3	1 (33%)	2 (66%)	0.7
BS	2	1 (50%)	1 (50%)	

RLS: right-to-left shunt;APS: antiphospholipid syndrome; BS: brainstem.

50% of patients with a BS stroke were RLS-positive. No difference was noted between the presence of an RLS and the pattern of ischemic stroke (Table 4).

DISCUSSION

In this study, there was no relationship between stroke and an RLS in patients with APS, even when multiple ischemic territories or different lesion patterns were present.

PFO can be associated with cryptogenic stroke; the mechanism is postulated to be a PE, where clots originate in the venous circulation and travel to the arterial side through an RLS^{10,11}. Systemic hypercoagulable states can potentially increase clot formation¹². It is reasonable to hypothesize that patients with hypercoagulable states may be at a higher risk of developing a paradoxical embolism and stroke. To our knowledge, there is no literature to prove this association^{13,14}. Most of the published data on this issue are either anecdotal or case series¹².

Di Tullio et al.¹⁵ reported a significantly higher prevalence of protein C deficiency in 25 stroke patients with PFO compared with 195 without PFO. However, this study diagnosed the presence of RLS using transthoracic contrast echocardiography, which may introduce substantial bias. Barinagarrementeria et al.¹⁶ and Chaturvedi¹¹ obtained similar findings in a small case series, whereas Schwarze et al.¹⁷ found an increased prevalence of RLS and activated protein C resistance in patients with stroke compared with patients without this thrombophilic disorder.

Florez et al.¹³ studied patients with stroke and verified the coexistence of PFO and a hypercoagulable state. The frequency of a hypercoagulation abnormality was not higher in patients with a PFO compared with patients without a PFO. Similar results were obtained by Carod-Artal et al.¹⁸. In their study, the prevalence of thrombophilia in PFO-positive and PFO-negative patients with cryptogenic stroke and stroke patients with known etiology was examined. The authors found no difference between the PFO-positive and PFO-negative groups¹⁸. Notably, a group of control subjects with no history of stroke was lacking in all of these studies.

Recently, the PICCS-APASS study analyzed the presence of APL antibodies and a PFO in stroke patients. This study did not report a relationship among positive APL antibodies, PFO and the recurrence of cerebral ischemic events¹⁴. Notwithstanding, this study considered the only presence of APL antibodies and did not consider patients with diagnosed APS.

In our study, patients with confirmed APS, with and without a history of stroke, were evaluated for the presence of an RLS. We also attempted to correlate the characteristics of arterial stroke with the presence of an RLS. The data did not support the theory that patients with APS who had experienced stroke have a greater frequency of RLS than patients with APS who did not have a history of cerebral ischemic events. No relationship was found between multiple ischemic events and cortical stroke and the presence of an RLS. Interestingly, a high prevalence of RLS was found in both groups with APS (65 and 53%) versus the population prevalence estimated in the literature (30%)¹². Unfortunately, there is no data in the literature comparing the prevalence of RLS in the APS population versus healthy subjects. It is well known that APS predisposes patients to cardiac defects, such as valvar abnormalities. Although speculative, it is likely that APS patients also present with more cardiac shunts.

The limitations of this study include the small number of patients (APS is a rare disease) and the lack of transesophageal echocardiography to confirm the presence of a PFO. β 2-Glycoprotein testing was unavailable for patients in this study, because it is not routine in our institution.

The results of the current study do not support the hypothesis that paradoxical embolism plays an important role in stroke pathophysiology of APS patients. Other mechanisms, such as microvascular arterial thrombosis and cardiopathy, could underlie the stroke in these patients. More studies, with larger numbers of patients, are required to confirm these findings. However, these data suggest that the clinical treatment of patients with hypercoagulable disorders may play a more important role in the prevention of stroke than in the correction of RLS.

References

1. 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: a study using transesophageal echocardiography. *Stroke* 1993;24:1865-1873.
2. Ozdemir AO, Tamayo A, Munoz C, Dias B, Spence JD. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci* 2008;275:121-127.
3. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke (APASS) Study Group. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. *Neurology* 1993;43:2069-2073.
4. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Stroke and antiphospholipid syndrome: the treatment debate. *Rheumatology* 2005;44:971-974.
5. Tuhim S, Rand JH, Wu X, et al. Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke* 1999;30:1561-1565.
6. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002;33:2396-2400.
7. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, et al. Beta 2-glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu heart program. *Stroke* 2001;32:1701-1706.
8. Miyakis S, Lockshin D, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemostasis* 2006;4:295-306.
9. Pengo V, Biasiolo A, Bison E, et al. Antiphospholipid antibody ELISAs:

- survey on the performance of clinical laboratories assessed by using lyophilized affinity-purified IgG with anticardiolipin and anti-beta2-Glycoprotein I activity. *Thromb Res* 2007;120:127-133.
10. Karttunen V, Hiltunen L, Rasi V, Vahtera E, Hillbom M. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation may predispose to paradoxical embolism in subjects with patent foramen ovale. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:261-268.
 11. Chaturvedi S. Coagulation abnormalities in adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Sci* 1998;160:158-160.
 12. Lange MC, Zamproni LN, Braatz V, Fernandes AF, Zetola VF, N6vak EM. Ischemic stroke in a patient with Crohn's disease: a confirmed paradoxical embolism mechanism. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:651-652.
 13. Florez JC, Ay H, Van Cott EM, Buonanno FS. Patent foramen ovale and hypercoagulability as combined risk factors for stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:114-118.
 14. Rajamani K, Chaturvedi S, Jin Z, et al. Patent foramen ovale, cardiac valve thickening, and antiphospholipid antibodies as risk factors for subsequent vascular events: the PICSS-APASS study. *Stroke* 2009;40:2337-2342.
 15. Di Tullio MR, Santoni-Rugiu F, Sacco RL, et al. Patent foramen ovale and hypercoagulable states in ischemic stroke patients. *Circulation* 1994;90:398.
 16. Barinagarrementeria F, Santos J, Ruiz-Sandoval JL, et al. Prothrombotic states as triggering of cerebral infarction in patients with patent foramen ovale. *Neurology* 1998;50:155.
 17. Schwarze JJ, Klingelhofer J, Kim S, et al. Coexistence of a prothrombotic state and right-to-left shunts: a potential mechanism of paradoxical embolism? *Neurology* 1998;50:A154.
 18. Carod-Artal FJ, Villela Nunes S, Portugal D. Thrombophilia and patent foramen ovale in young stroke patients. *Neurologia* 2006;21:710-716.