

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

Aumento na Mobilidade do Septo Interatrial Associado à
Aterosclerose da Raiz da Aorta. Um estudo observacional com
Ecocardiogramas Transesofágicos

Dissertação de Mestrado

Altair Ivory Heidemann Junior

Orientador: Prof. Dr. Murilo Foppa

Porto Alegre, março de 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

Aumento na Mobilidade do Septo Interatrial Associado à
Aterosclerose da Raiz da Aorta. Um estudo observacional com
Ecocardiogramas Transesofágicos

Altair Ivory Heidemann Junior

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Murilo Foppa

Porto Alegre, março de 2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 04/04/2018, pela Comissão Examinadora constituída por:

- Dr. Eduardo Gehling Bertoldi
- Dr. Felipe Soares Torres
- Dr. João Luiz Langer Manica

Heidemann Junior, Altair Ivory
Aumento na Mobilidade do Septo Interatrial
Associado à Aterosclerose da Raiz da Aorta. Um estudo
observacional com Ecocardiogramas Transesofágicos. /
Altair Ivory Heidemann Junior. -- 2018.
52 f.
Orientador: Murilo Foppa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. septo interatrial. 2. aterosclerose. I. Foppa,
Murilo, orient. II. Título.

À minha família,
Cíntia, Melissa e Mateus.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Murilo Foppa, por instigar a minha curiosidade pela ciência, pelo incentivo constante e pelas críticas sempre construtivas, que puderam tornar uma simples suposição em uma tese cientificamente fundamentada e demonstrada.

A todos os colegas da Unidade de Métodos Não Invasivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tanto aos que auxiliaram direta ou indiretamente na execução e especialmente aos colegas que realizaram os ecocardiogramas transesofágicos. Foi através das imagens armazenadas por eles que pude atingir este objetivo.

Ao Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela qualidade da estrutura oferecida.

Aos meus pais Altair e Jussara e minha irmã Luciana, que sempre me incentivaram na carreira médica e seguem sendo exemplos nos quais eu me espelho.

À minha esposa Cíntia, pelo empurrão inicial e pelo apoio constante sem os quais nada disso teria acontecido.

Por fim, agradeço aos meus filhos Melissa e Mateus, os quais nasceram durante a execução deste trabalho e cujos sorrisos me empurraram mais rápido para a conclusão do mestrado.

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), sendo dividida em duas etapas:

1. Revisão da literatura;
2. Artigo original em inglês.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS: Português.....	09
LISTA DE ABREVIATURAS: Inglês.....	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	12
I – REVISÃO DA LITERATURA.....	13
Introdução.....	14
Aterosclerose e dilatação da aorta.....	15
Aneurisma do septo interatrial e forame oval patente.....	18
Dilatação da aorta e hiper mobilidade do septo interatrial.....	20
O ecocardiograma transesofágico na análise da aorta e septo interatrial.	22
JUSTIFICATIVA.....	24
HIPÓTESE E OBJETIVOS.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
II – ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	31
Increased Mobility of the Atrial Septum as an Expression of Aortic Root Atherosclerosis. A Transesophageal Echocardiography Observational Study	
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48

APÊNDICE A: Sumário das evidências observacionais entre aterosclerose, dilatação da aorta e ASIA	49
APÊNDICE B: Fluxograma dos casos excluídos da amostra inicial.....	51
APÊNDICE C: Resumo do artigo em português.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS: português

AVC: acidente vascular cerebral

ETE: ecocardiograma transesofágico

ASIA: aneurisma do septo interatrial

FOP: forame oval patente

SIA: septo interatrial

LISTA DE ABREVIATURAS: inglês

ASM: atrial septal mobility

TEE: transesophageal echocardiogram

IAS: interatrial septum

ASA: atrial septal aneurysm

PFO: patent foramen ovale

LISTA DE TABELAS

Artigo original em inglês

Table 1. Baseline characteristics of the patients who had transesophageal echocardiography for clinical indications and the patients who had measurable images.....	41
Table 2. Echocardiographic measurements and findings.....	42
Table 3. Linear regression associations between aortic root length, atrial septal mobility and patient characteristics.....	44

LISTA DE FIGURAS

Revisão da literatura

Figura 1. Anatomia cardíaca normal.....	26
Figura 2: Diagrama causal da relação entre as variáveis estudadas.....	26
Figura 3: Diagrama causal mostrando os valores do teste de correlação do estudo.	49

Artigo original em inglês

Figure 1. Demonstration of aortic measure at Valsalva sinus, 120 degree, mid-esophageal view.....	39
Figure 2. IAS size and oscillation measurement, 25-45 degree, mid-esophageal view.....	39
Figure 3. Scatterplot showing the association between atrial septal mobility and aortic root diameter.....	43

I- REVISÃO DA LITERATURA

Introdução

O acidente vascular cerebral (AVC) continua sendo um grave problema de saúde no século XXI. No mundo, é a causa de 12% das mortes, sendo a segunda mais frequente e atrás apenas da doença cardíaca. Nos Estados Unidos, em torno de 800.000 pessoas sofrem um AVC a cada ano, sendo que 600.000 desses casos constituem-se num primeiro evento. Além disso, existem mais de 6 milhões de americanos sobreviventes desta doença na atualidade. Apesar de haver uma redução progressiva da taxa de mortalidade por AVC nos últimos 5 anos em 22% e houve um incremento de 39% nos casos de hospitalização por AVC.¹⁻³

No Brasil, a magnitude do problema é semelhante. É a segunda principal causa de morte e a principal causa de incapacidade. Estima-se a prevalência de 2,2 milhões de pessoas com AVC, sendo que 600.000 destas apresentam incapacidade grave.⁴

O estudo dos fatores de risco do AVC e a compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos são de grande importância para que os sistemas de saúde aperfeiçoem ao máximo os recursos necessários na prevenção desta grave patologia. Quatro em cada cinco dos AVCs são isquêmicos, cujas principais causas, em ordem decrescente de incidência, são: a oclusão não trombótica de pequenas artérias corticais profundas (infarto lacunar), embolia de origem cardíaca, trombose arterial causando diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e embolia artério-arterial.⁵

Na prática clínica, entretanto, é frequente a identificação de mais de um fator causal no paciente com AVC isquêmico, o que limita a atribuição do risco a algum fator específico. Os métodos de classificação mais recentes reconhecem esta

dificuldade e procuram enquadrar os diversos achados dos exames complementares para otimizar a abordagem da equipe médica na prevenção secundária.

Este estudo irá abordar dois dos fatores mais prevalentes do AVC isquêmico. O primeiro será a aterosclerose de grandes vasos, com foco no papel da aterosclerose e da dilatação da aorta. O segundo será o cardioembolismo, através do estudo da morfologia do septo interatrial e da presença de forame oval patente.

Aterosclerose e dilatação da aorta

Embora amplamente identificada como fator etiológico para o AVC, existe controvérsia se as placas ateroscleróticas encontradas na aorta são um fator de risco, um marcador de aterosclerose generalizada ou um achado incidental não causal.^{5,6} Estudos retrospectivos encontraram associação entre placas na aorta e AVC, comparados com grupos controle. Em 1992, Amarenco estudou a aorta de 500 pacientes em autópsia. A prevalência de placas ulceradas na aorta daqueles com AVC de causa desconhecida foi significativamente maior do que a prevalência nos pacientes em que se conhecia a causa do AVC: 61% contra 22% ($p < 0,001$).⁷

Fujimoto, em 2004, realizou ecocardiograma transesofágico (ETE) em 298 pacientes com AVC sem lesão significativa nas artérias cerebrais e os acompanhou, em média, por 3,4 anos para detectar recorrência de AVC. Após ajuste para idade e hipertensão, houve um risco aumentado para recorrência de AVC nos pacientes que tinham placas complexas, isto é, com mais de 4 mm de espessura (HR 2,4 IC 95% 1,12-5,21; $p < 0,05$).⁸

Ward, em 2006, acompanhou por 3 anos 245 pacientes com AVC isquêmico que fizeram ETE e detectou um risco de morte maior nos pacientes que tinham placa

complexa na aorta, mesmo após ajuste para presença de contraste espontâneo ou trombo no átrio esquerdo, forame oval patente e aneurisma do septo interatrial (ASIA) (HR 2,7; IC 95% 1,4-5,3; $p < 0,01$).⁹

Harloff, em 2009, utilizou ressonância magnética com mapeamento tridimensional de fluxo para demonstrar a possibilidade de embolização originada de placas complexas na aorta descendente por detecção de fluxo retrógrado. Em 20 dos 63 pacientes estudados foi comprovada a presença de fluxo retrógrado da aorta descendente em direção à origem dos vasos cerebrais. Ele demonstra que mesmo lesões a jusante no vaso arterial poderiam originar um êmbolo causador de isquemia cerebral.¹⁰

Por outro lado, Meissner em 2004 acompanhou por 5 anos 585 pacientes com placas na aorta e encontrou um risco não significativo de 2,28 ($p = 0,053$) para AVC naqueles que tinham placas complexas (> 4 mm ou com debris) após ajuste para idade e sexo. Em 2009, Di Tullio, no estudo APRIS, acompanhou 209 pacientes sem AVC por 6,2 anos após realizar ecocardiograma transesofágico e não detectou associação de placas complexas na aorta torácica com eventos vasculares maiores: morte, infarto do miocárdio ou AVC (HR 1,03; IC 95% 0,35-3,02).¹¹

Um estudo de base populacional realizado em Olmsted, Estados Unidos, incluiu 1135 pessoas, entre casos de AVC e controles. Foi feita a busca por placas ateroscleróticas complexas na aorta ascendente e transversa com ecocardiograma transesofágico e encontrou uma prevalência de 1,5% em controles aleatórios, 4% nos pacientes encaminhados por outra causa, 9% nos pacientes com etiologia conhecida do AVC e 3% naqueles com AVC criptogênico. Após ajuste para fatores de risco cardiovascular, a diferença na prevalência das placas na aorta não foi estatisticamente significativa. O autor considerou a presença de placas na aorta não é um fator de risco

para AVC criptogênico, mas um marcador de aterosclerose disseminada e potencial fonte de embolia cerebral.¹²

No artigo de Adams de 1993 foi criada a classificação TOAST, que dividiu as causas de AVC em quatro subtipos principais: aterosclerose dos vasos cerebrais, cardioembolismo, infarto lacunar e outros. Este artigo não considerou a patologia aórtica como potencial causa para AVC⁵. Já em 2009, Amarenco propôs um novo método para classificação fenotípica dos AVCs isquêmicos chamado ASCO, sendo a letra A para aterotrombose. O método foi atualizado em 2013 para ASCOD ao incluir a letra D para dissecação da aorta. Nesta classificação, foi definido que a presença de trombo móvel em placa no arco aórtico é potencialmente causadora de AVC, enquanto que uma placa >4mm foi considerada também como fator causal, porém menos provável.^{13,6}

A doença aterosclerótica aórtica se caracteriza pelo espessamento e calcificação parietais e, frequentemente, ectasia aórtica. A dilatação da aorta tem várias causas, sendo a mais frequente a degenerativa. *Reed* em 1992 identificou os seguintes fatores associados à dilatação da aorta: hipertensão, dislipidemia e tabagismo.¹⁴ Também está associada a doenças do tecido conjuntivo, como as síndromes de Marfan, Loeys-Dietz e Ehlers-Danlos.¹⁵

O tamanho da aorta torácica altera com a idade, sexo e características antropométricas. *Vasan* em 1995 estudou o diâmetro da aorta torácica com ecocardiografia em 4000 pacientes. Para cada década a mais de vida, a aorta aumentou 0,9 mm de diâmetro. Um incremento de 10 cm na altura esteve associado a um aumento de 0,3 mm na aorta. Para cada 10 Kg de peso a mais houve um incremento de 0,8 mm na aorta. Mesmo após ajustes, as mulheres possuem a aorta, em média, 2,4 mm menor que os homens. Em relação à medida de pressão arterial, ocorreu uma

discreta correlação linear positiva entre os valores de pressão média e diastólica e uma correlação negativa entre a pressão sistólica com o diâmetro da aorta.¹⁶

Redheuil, em 2011, estudou com ressonância magnética 100 pacientes sem doença cardiovascular presente e demonstrou que o tanto o diâmetro da aorta quanto o comprimento do arco aórtico aumentam com a idade, e são associados a aumento da rigidez da aorta proximal e hipertrofia ventricular esquerda, mesmo após controlar para superfície corporal, pressão arterial central e fatores de risco cardiovascular.¹⁷ Corciu, em 2009, criou um escore de calcificação que levava em conta a aterosclerose da aorta, a calcificação da válvula aórtica e do anel mitral aferidas no ecocardiograma transtorácico. Ele encontrou associação do escore proposto com hipertrofia ventricular esquerda e coronariopatia obstrutiva significativa.¹⁸

Aneurisma do septo interatrial e forame oval patente

O primeiro relato descrito na literatura de hiper mobilidade do septo interatrial foi publicado por Lang e Posselt em 1934, o qual foi chamado de aneurisma do septo interatrial (ASIA).¹⁹ É caracterizada pelo abaulamento da membrana do septo interatrial para o átrio esquerdo, direito ou por deslocamento de um lado para outro durante o ciclo cardíaco, possivelmente causado por diferenças de pressão entre os átrios. Pearson, em 1991, definiu o ASIA como um abaulamento da membrana do septo interatrial para a esquerda ou direita de pelo menos 11 mm ou a soma desses deslocamentos também de 11 mm, além de um comprimento mínimo de 15 mm.²¹

O aneurisma pode ser um achado isolado no ecocardiograma ou aparecer associado a outras anormalidades estruturais, como prolapso da válvula mitral e defeitos do septo interatrial, tal como comunicação interatrial ou forame oval patente (FOP).²⁰ Hanley, em 1985, descreveu 80 casos de ASIA e encontrou uma prevalência

elevada de defeito do septo interatrial nesses casos. Ele os separou em três grupos distintos para análise. Aneurisma tipo 1A, no qual a membrana era abaulada para o átrio direito e tinha pouca mobilidade (< 5 mm); tipo 1B, no qual a membrana permanecia na maior parte do ciclo cardíaco para a direita, mas eventualmente protraía para a esquerda; tipo 2, no qual havia grande mobilidade para ambos os lados (> 15 mm). Ele identificou defeito no septo interatrial em metade dos pacientes com ASIA, com prevalência de 11% no tipo 1A, 75% no tipo 1B e 36% no tipo 2.²⁰

Em 1991 Pearson realizou 410 ecocardiogramas transesofágicos em pacientes internados e encontrou ASIA em 15% dos pacientes que tiveram AVC comparados com 4% dos pacientes que fizeram o exame por outra causa (principalmente para avaliação de doença valvar, prótese valvar e endocardite). Em 72% dos casos de ASIA, foi detectado forame oval patente, porém não houve diferença na prevalência de FOP entre os grupos com e sem AVC. Sugere que o ASIA possa ter sido o fator etiológico de alguns AVCs por embolia paradoxal ou formação de trombo na parede do aneurisma.²¹

Yetkin revisou 16.000 laudos de ecocardiograma de pacientes que eram acompanhados por algum problema de saúde em uma clínica na Turquia e encontrou uma prevalência de 3% de ASIA, nos quais 72% deles eram mulheres e 8% tinham forame oval patente.²²

O forame oval patente associado ao aneurisma do septo interatrial frequentemente tem sido associado a evento isquêmico cerebral em pessoas menores de 55 anos. A prevalência desses achados está aumentada nos jovens com isquemia cerebral (ASIA 10% e FOP 46%) em comparação com indivíduos sadios (ASIA 3% e FOP 24%).²³ Ward, em 2006, encontrou uma prevalência de 3% de ASIA e 19% de

FOP nos pacientes com acidente vascular cerebral com mais de 60 anos, semelhante aos indivíduos saudáveis.⁹

Em setembro de 2017, foram publicados três ensaios clínicos que estudaram o efeito do fechamento do forame oval patente com dispositivos implantados por cateter. Apesar de algumas limitações como a impossibilidade de cegamento da intervenção e de diferenças de tratamento medicamentoso entre os grupos estudados, observou-se redução de evento isquêmico cerebral nos pacientes que ocluíram o FOP com shunt volumoso ou associado ao ASIA.²⁴⁻²⁶ Estes achados reforçaram o papel etiológico do FOP no AVC isquêmico pois, mesmo controverso, seu fechamento reduziu a incidência de um novo AVC.

Hipermobilidade do septo interatrial na dilatação da aorta

Em 2001, Medina relatou um caso de síndrome de platipneia-ortodeoxia em um paciente com dilatação da raiz da aorta associada a aneurisma do septo interatrial e shunt pelo forame oval patente que piorava com a posição sentada, sugerindo uma alteração do septo interatrial causada pelo aumento do diâmetro da aorta ascendente.²⁷

Tal suspeita foi estudada por Eicher em 2005, que analisou 19 casos de pacientes com platipneia-ortodeoxia e os comparou com controles com e sem dilatação da aorta. Ele identificou dilatação da aorta em 63% dos pacientes e um comprimento menor do tamanho septo interatrial (17 mm versus 25 mm) nos pacientes com dilatação da raiz aórtica independente da presença da doença em questão. O resultado sugere que aumento da aorta, mesmo leve a moderado, parece alterar a geometria do septo interatrial, aumentando sua mobilidade. Isso contribui para a

hipoxemia com o incremento do shunt direita-esquerda desses pacientes, através da comunicação interatrial ou forame oval patente.²⁸

Em 2012, Keenan comparou o tamanho da aorta de 47 pacientes com AVC criptogênico e FOP com 47 controles saudáveis e identificou uma aorta com 3 mm de diâmetro maior no primeiro grupo. Sugeriu que a dilatação da aorta estaria relacionada a uma maior patência do forame oval nestes indivíduos.²⁹

A hipótese de que a ectasia aórtica desloque o septo interatrial na direção oposta, o que poderia causar um aneurisma de septo interatrial foi levantada por Bertaux em 2007. Ele estudou a interação entre o diâmetro da aorta e a mobilidade do septo interatrial em 72 pacientes com indicação de cateterismo cardíaco no pré-operatório de correção cirúrgica de doença valvar aórtica ou aneurisma da aorta ascendente. Durante o cateterismo foram estimadas as pressões intra-atriais. Todos realizaram ecocardiograma transesofágico e cateterismo cardíaco. Ele encontrou uma correlação positiva entre o diâmetro da raiz da aorta e a amplitude de oscilação do septo interatrial, provavelmente devido à redução na dimensão do septo, causando uma redundância na membrana que separa os átrios. Também identificou uma correlação negativa entre a diferença de pressão entre os átrios e a mobilidade do septo interatrial (SIA). Quanto maior a diferença de pressão, menor a mobilidade.³⁰

Em vista dos estudos descritos acima, é possível inferir que a presença de doença aterosclerótica com dilatação da raiz da aorta pode estar associada a uma apresentação fenotípica de hipermobilidade do septo interatrial. Como consequência, seria legítimo supor que parte do risco de AVC atribuído ao aneurisma do septo interatrial deva-se, em parte, à presença de aterosclerose vascular difusa evidenciada pela dilatação da raiz da aorta.

O ecocardiograma transesofágico na análise da aorta e septo interatrial

Para avaliação da aorta estão disponíveis diversos métodos de imagem, como ecocardiograma transtorácico e transesofágico, tomografia computadorizada, ressonância magnética e aortografia invasiva. Apesar das diferenças nos métodos para aquisição de imagens da aorta e na resolução temporal e espacial, todos os métodos descritos acima evoluíram como métodos padrão para determinar o tamanho da aorta. É importante enfatizar que a variabilidade da medida da aorta proximal poder ser de 1,5 a 5 mm, atribuída tanto ao método de aquisição de imagem como à leitura inter e intraobservador.³¹

O ecocardiograma se mantém como o método de imagem cardíaca mais comumente utilizado e disponível em todo o mundo. É geralmente o teste de primeira escolha para avaliar a estrutura e função na maior parte das doenças do aparelho circulatório. Quando comparado com outros métodos de imagem, o ecocardiograma pode ser feito em curto espaço de tempo, com mínimo desconforto ao paciente, fornecendo dados instantaneamente e a baixo custo. O ecocardiograma transesofágico é disponível na maioria dos centros de imagem especializados e fornece uma imagem com melhor resolução das estruturas cardíacas devido à proximidade do transdutor com o coração e estruturas adjacentes. Devido à proximidade do transdutor com o septo interatrial e a obtenção de imagens dinâmicas com alta resolução temporal em tempo real, o ecocardiograma transesofágico é o método de escolha para avaliar a presença de ASIA ou FOP. Na detecção do forame oval patente, o ecocardiograma transesofágico é mais sensível do que o transtorácico indo de 50% para virtualmente 100% com o uso de contraste salino aerado.^{32,33}

Por outro lado, o uso rotineiro do ecocardiograma como ferramenta complementar à avaliação clínica para a definição do manejo dos pacientes com AVC foi recentemente questionado pelo consenso da sociedade americana de 2018. O exame frequentemente não vai identificar a causa primária do AVC. Além disso, o tratamento rotineiro das anomalias descritas, como o fechamento do forame oval patente, ainda é questionado.^{24-26,34}

Deste modo, em vista da necessidade do nosso estudo, para adquirirmos uma medida confiável da raiz da aorta, do tamanho e mobilidade do septo interatrial em um único exame, optamos por analisar as imagens dos ecocardiogramas transesofágicos armazenados no banco de imagens de nossa instituição.

JUSTIFICATIVA

A investigação etiológica do AVC isquêmico frequentemente encontra mais de um fator causal no mesmo paciente. A aortopatia degenerativa pode ter uma relação direta com a mobilidade do septo interatrial e a patência do forame oval.

O septo interatrial tem uma íntima relação anatômica com a aorta proximal (figura 1). Sendo assim, levanta-se a hipótese de que alterações estruturais na raiz da aorta ou aorta ascendente podem causar distorções na anatomia do septo interatrial. Essas interações podem levar a uma maior patência do forame oval por uma maior separação entre as membranas do septo primum e secundum.

Desta forma, a hiper mobilidade do SIA, ao invés de fator primário causador de AVC, pode, em muitos casos, ser consequência da aorto esclerose. Esse achado seria, na realidade, um marcador de doença aterosclerótica da aorta proximal que, por sua vez, tem associação demonstrada com aterosclerose sistêmica, AVC e outras doenças cardiovasculares. Até o momento, os dados disponíveis sobre a relação entre a mobilidade do SIA e a dilatação da aorta são escassos. Além disso, a correlação entre os achados de ASIA, aorto esclerose e risco de AVC isquêmico não foram avaliados conjuntamente.

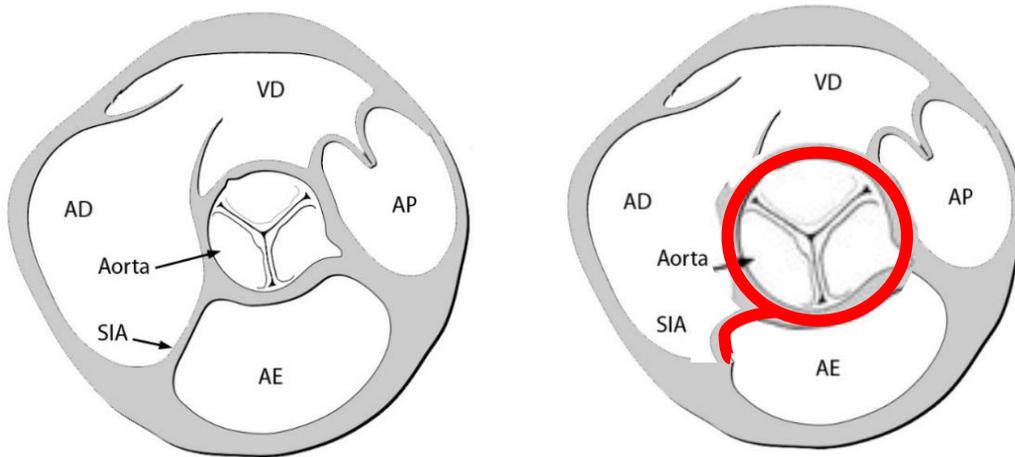


Figura 1. Anatomia cardíaca normal à esquerda - corte transversal na altura da válvula aórtica (SIA=septo interatrial; AE=átrio esquerdo; AD=átrio direito; VD=ventrículo direito; AP=artéria pulmonar). À direita, esquema demonstrando uma aorta ectásica associada ao ASIA.

Para melhor demonstrar o papel de cada variável e suas relações com a exposição e o desfecho de interesse deste estudo, criamos um diagrama causal (figura 2). Ele ilustra as possíveis relações entre cada componente, as quais poderiam interferir no resultado da associação estudada neste trabalho.

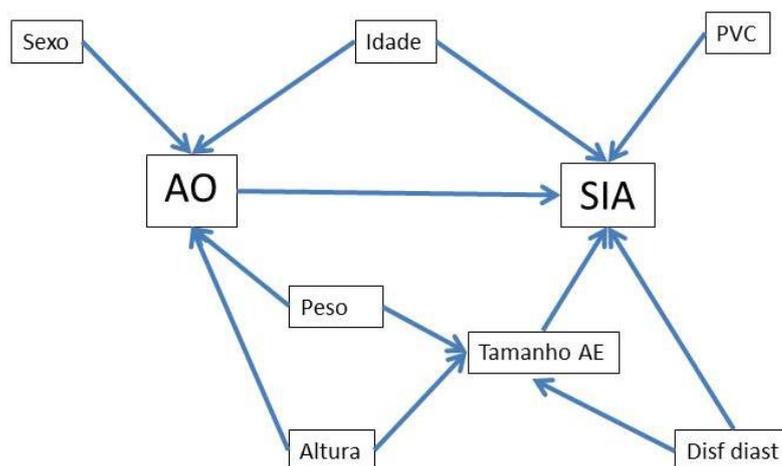


Figura 2: Diagrama causal da relação entre as variáveis estudadas.

Em virtude do grande impacto na saúde pública das complicações do AVC isquêmico, impõe-se um entendimento mais amplo dos seus fatores de risco e sua

inter-relação para que tanto a etapa de investigação etiológica quanto o tratamento desta patologia sejam ao máximo otimizados.

Hipótese

A mobilidade aumentada do septo interatrial está associada à dilatação da raiz da aorta, uma manifestação de aterosclerose.

Objetivo geral

Avaliar retrospectivamente a associação entre a dilatação da raiz da aorta e a mobilidade do septo interatrial em ecocardiogramas transesofágicos realizados em um hospital terciário.

Objetivos específicos

1. Avaliar a associação entre dilatação da raiz da aorta e a mobilidade do septo interatrial.
2. Descrever características morfofuncionais relacionadas ao septo interatrial.
3. Identificar fatores que podem afetar a associação entre aorta e mobilidade do septo interatrial.

Referências bibliográficas:

- 1 Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, *et al.* Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; **42**: 517–84.
- 2 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2015; **131**: e29–322.
- 3 Muntner P. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. 2018; published online Jan 31.
- 4 Bensenor IM, Goulart AC, Szwarcwald CL, *et al.* Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey - 2013. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; **73**: 746–50.
- 5 Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; **24**: 35–41.
- 6 Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; **36**: 1–5.
- 7 Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Hénin D, Bousser MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; **326**: 221–5.
- 8 Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Nagatsuka K, Minematsu K. Aortic Arch Atherosclerotic Lesions and the Recurrence of Ischemic Stroke. *Stroke* 2004; **35**: 1426–9.
- 9 Ward RP, Don CW, Furlong KT, Lang RM. Predictors of Long-Term Mortality in Patients With Ischemic Stroke Referred for Transesophageal Echocardiography. *Stroke* 2006; **37**: 204–8.
- 10 Harloff A, Strecker C, Dudler P, *et al.* Retrograde Embolism From the Descending Aorta: Visualization by Multidirectional 3D Velocity Mapping in Cryptogenic Stroke. *Stroke* 2009; **40**: 1505–8.
- 11 Meissner I, Khandheria BK, Sheps SG, *et al.* Atherosclerosis of the aorta: Risk factor, risk marker, or innocent bystander? *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1018–24.
- 12 Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, *et al.* Population-based study of the relationship between atherosclerotic aortic debris and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 2006; **81**: 609–14.
- 13 Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; **27**: 502–8.
- 14 Reed D, Reed C, Stemmermann G, Hayashi T. Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? *Circulation* 1992; **85**: 205–211.

- 15 Woo J, Greene C. Clinical manifestations and diagnosis of thoracic aortic aneurysm. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (accessed Feb 28, 2018).
- 16 Vasani RS, Larson MG, Levy D. Determinants of Echocardiographic Aortic Root Size : The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; **91**: 734–40.
- 17 Redheuil A, Yu W-C, Mousseaux E, *et al.* Age-Related Changes in Aortic Arch Geometry. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 1262–70.
- 18 Corciuc AI, Siciliano V, Poggianti E, Petersen C, Venneri L, Picano E. Cardiac calcification by transthoracic echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2010; **142**: 288–95.
- 19 Posselt A. LF. Aneurysmatische Vorwölbung der fossa ovalis in den linken Vorhof. *Wien. Med. Wochenschr.* 1934; : 84392–396.
- 20 Hanley PC, Tajik AJ, Hynes JK, *et al.* Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6**: 1370–1382.
- 21 Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, Gomez CR, Labovitz AJ. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18**: 1223–1229.
- 22 Yetkin E, Atalay H, Ileri M. Atrial septal aneurysm: Prevalence and covariates in adults. *Int J Cardiol* 2016; **223**: 656–9.
- 23 Lamy C, Giannesini C, Zuber M, *et al.* Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Stroke* 2002; **33**: 706–711.
- 24 Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, *et al.* Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1022–32.
- 25 Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, *et al.* Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1011–21.
- 26 Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, *et al.* Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1033–42.
- 27 Medina A, de Lezo JS, Caballero E, Ortega JR. Platypnea-Orthodeoxia due to Aortic Elongation. *Circulation* 2001; **104**: 741–741.
- 28 Eicher J-C. Hypoxaemia associated with an enlarged aortic root: a new syndrome? *Heart* 2005; **91**: 1030–5.
- 29 Keenan NG, Brochet É, Juliard J-M, *et al.* Aortic root dilatation in young patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; **105**: 13–7.
- 30 Bertaux G, Eicher J-C, Petit A, Dobšák P, Wolf J-E. Anatomic Interaction Between the Aortic Root and the Atrial Septum: A Prospective Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; **20**: 409–14.

- 31 Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, *et al.* Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; **28**: 119–82.
- 32 Di Tullio MR. Patent foramen ovale: echocardiographic detection and clinical relevance in stroke. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2010; **23**: 144–155; quiz 220.
- 33 Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, *et al.* Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiogr Mt Kisco N* 2014; **31**: 1036–48.
- 34 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association | Stroke.
<http://stroke.ahajournals.org/content/early/2018/01/23/STR.0000000000000158>
(accessed March 1, 2018).

II- ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Increased Mobility of the Atrial Septum as an Expression of Aortic Root
Atherosclerosis. A Transesophageal Echocardiography Observational Study

Altair Heidemann Jr ^{1,2,3} ORCID 0000-0002-0860-5210

Lorença Dall'Oglio ^{3,4}

Eduardo Gehling Bertoldi ^{1,5}

Murilo Foppa ^{1,2,3}

¹ Graduate Studies Program in Cardiology – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS - Brazil

² Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre – RS – Brazil

³ NUPIC (Núcleo de Pesquisa em Imagem Cardiovascular) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre – RS – Brazil

⁴ School of Medicine - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS - Brazil

⁵ School of Medicine - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas – RS - Brazil

Short title: Increased mobility of the atrial septum as an expression of aortic root atherosclerosis.

Keywords: atrial septal mobility, atherosclerosis, association, transesophageal

Corresponding Author:

Murilo Foppa, MD ScD

Cardiovascular Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90003-035, Porto Alegre, RS - Brazil
e-mail: mufoppa@hcpa.edu.br Phone number:+55-51-98409-
2052

Abstract

Purpose: There is growing interest in the connections between atrial septal anatomy and cardioembolic stroke. Anecdotal reports suggest that the enlargement of the aortic root could interfere with atrial septal mobility (ASM). We sought to investigate the association between atrial septal mobility and aortic root dilation.

Methods: From 508 consecutive clinically requested transesophageal echocardiogram (TEE) studies from a single institution, we were able to review and evaluate, in 366 studies, the atrial septal mobility and anteroposterior length, aortic root diameter, and the prevalence of atrial septal aneurysm (ASA) and patent foramen ovale (PFO). Additional variables such as left ventricular ejection fraction, left atrial diameter, diastolic dysfunction, age, sex, weight, height, previous stroke, atrial fibrillation and TEE indication were extracted from patient medical records and echocardiographic clinical reports.

Results: We found a mean ASM of 3.4 mm, ranging from 0 to 21 mm; 15% had ASA, and 14% had PFO. There was a significant positive linear correlation between ASM and aortic root size, which persisted after adjusting for age, sex, weight, height, ejection fraction and left atrial size ($B=0.1$; $p=0.03$). There was also an adjusted inverse association between aortic root diameter and atrial septal anteroposterior length ($B=-0.29$; $p<0.001$).

Conclusions: An increased motion of AS can occur due to aortic dilation. This association could raise the hypothesis that part of the stroke risk attributed to the presence of ASA is related to systemic atherosclerosis, reflected by aortic root

phenotype. Moreover, the geometric relation between these structures could itself increase the prevalence of ASA and PFO.

Introduction

Stroke is a leading cause of sustained disability, with increasing hospitalization rates, despite the 22% reduction in mortality in the last 5 years[1, 2]. Ischemic strokes account for 80% of the events and can be classified according to their potential cause as cardioembolic, large vessel atherosclerosis, small-vessel disease and cryptogenic[3]. However, concomitant causes are frequently present, limiting causal attribution for one specific element.

There is a large body of evidence showing the role of patent foramen ovale (PFO) and of atrial septal aneurysm (ASA) as sources of embolism in ischemic stroke[4–9]. Prevalence of ASA is high. It ranges from 3 to 15%[4, 10], and this variation can be influenced by selection bias in stroke patients, accuracy of investigation tests, and by the dynamic nature of septal mobility.

One phenotypic expression of large vessel atherosclerosis is aortic enlargement[11]. However, there is controversy whether aortic atherosclerosis is a primary cause of stroke, or a marker of diffuse advanced atherosclerosis, usually present in these patients. Retrospective studies have shown an association between aortic plaques and ischemic stroke[6, 12, 13], not confirmed in some cohorts[14].

The anatomic relation between the aorta and atrial septal oscillation first appeared on case reports of patients with platypnea-ortodeoxia syndrome[15]. An enlarged aorta could reduce anteroposterior atrial septal length, augmenting atrial septal mobility (ASM). This effect is reported in patients with atrial septal defects and PFO, and is a mechanism of hypoxia[16]. The potential of aortic root enlargement to increase ASM has been previously suggested[17]. In that sense, diffuse atherosclerosis,

expressed as aortic root dilation, might overlap the risk attributable to ASA in embolic stroke. This hypothesis deserves to be tested.

Transesophageal echocardiogram (TEE) investigation is frequently performed in ischemic stroke patients. TEE identifies intracardiac thrombi, PFO and ASA, and can accurately assess aortic size and abnormalities[18]. It has high spatial and temporal resolutions, with high sensitivity for detecting PFO with the use of agitated saline solution[19], and allows evaluation of the anatomic relationships between interatrial septum (IAS) and aortic root.

In this study, we aimed to investigate the associations between aortic root and atrial septal morphological and functional characteristics, in patients subjected to TEE for clinical indications.

Materials and methods

Study population

From a tertiary care teaching hospital, we identified 508 consecutive transesophageal echocardiograms performed for clinical indications from January 2014 to December 2015. The institutional review board approved this study and individual informed consent was waived due to the retrospective analysis of data.

Clinical variables, extracted from electronic medical records, were age, sex, weight, height, clinical indication for TEE, medical history of previous stroke and atrial fibrillation. Additional echocardiographic data were extracted from transthoracic reports (routinely performed in all patients who had TEE), including left ventricular ejection fraction, left atrial diameter, diastolic dysfunction and central venous pressure estimate.

Transesophageal Echocardiography study

A single investigator (AH) reviewed all archived TEE images, and study-specific measurements were performed, blinded to the TEE clinical reports. Aortic root size was measured from leading to leading edge, at mid-esophageal view, 120-140 degree at end diastole (figure 1). Cine loops at mid-esophageal view 25-45 degree at the plane of Valsalva sinus, showing both the thin component of atrial septum and the aortic root, were used to quantify atrial septal length and oscillation. ASM was defined as the distance between the maximal leftward and rightward atrial positions during spontaneous breathing (figure 2). Aortic plaques were computed as simple (<4 mm) or complex. Contrast study with saline-air solution was routinely performed to identify PFO. All measurements were performed with QLab software Version 3.3.2 (Philips Healthcare, Andover MA) and images were acquired with commercially available equipment (EPIC7 and IE33, Philips Ultrasound, Bothell WA) with a multiplane 7.5 MHz transducer.

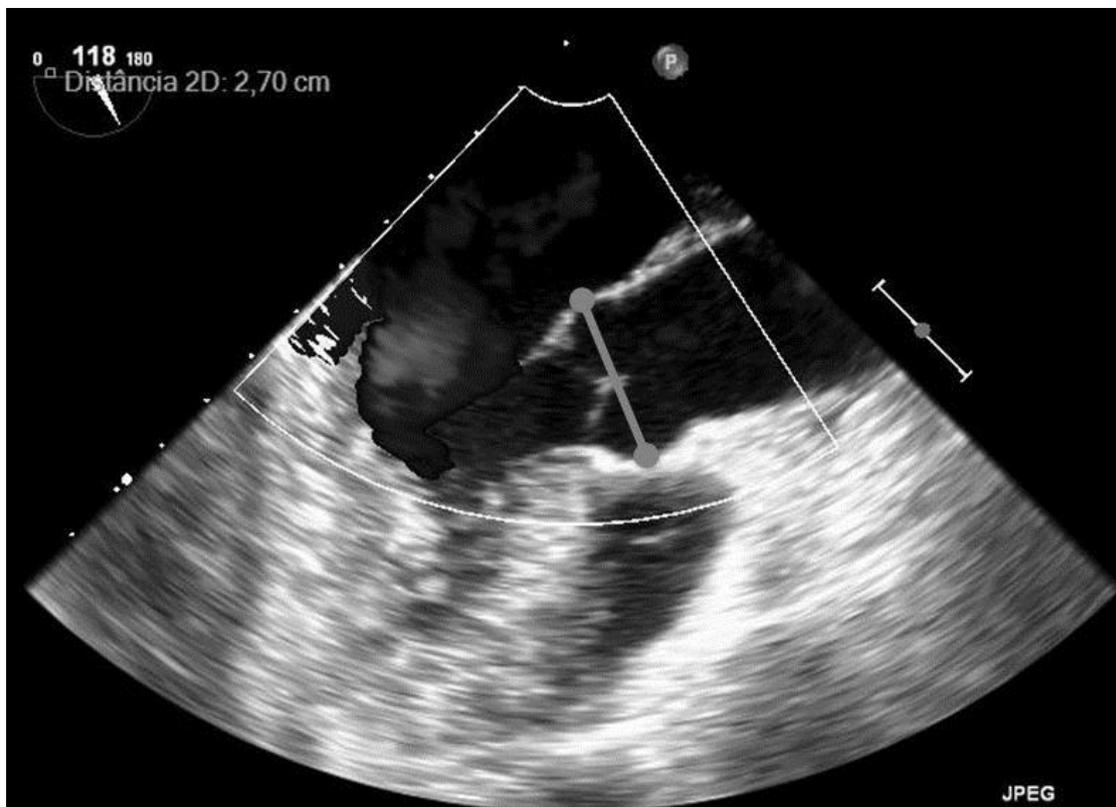


Figure 1. Demonstration of aortic measure at Valsalva sinus, 120 degree, mid-esophageal view.

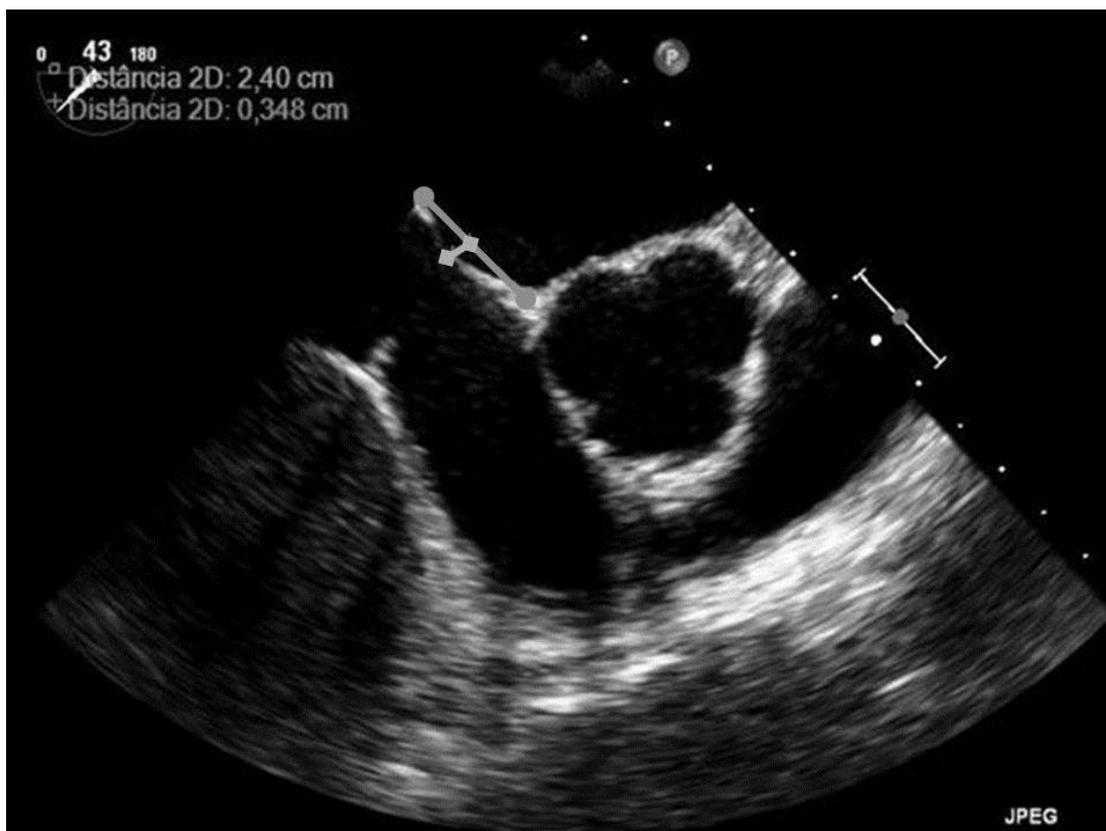


Figure 2. Interatrial septal size and oscillation measurement, 25-45 degree, mid-esophageal view.

Statistical Analysis

Sample size was estimated in 300 cases considering a correlation of $r=0.3$ between aortic size and ASM[17]. Quantitative variables are presented as number of cases and prevalence or mean \pm standard deviation. Student's t test and Chi-square were used to compare group means and categorical variables, respectively. Continuous variables were compared with Pearson's correlation coefficients, and linear regression models were used to investigate the impact of relevant covariates in the main associations. The intrareader reproducibility of study specific measurements was tested from repeated readings in a randomly selected sample of 20 TEE studies, using intraclass correlation coefficients and Bland-Altman graphs. All tests were two-tailed

and p values <0.05 were considered statistically significant. SPSS v.23 was used for analysis.

Results

From the initial 508 studies, we excluded 33 repeated TEE studies performed in the same patients and 14 patients with congenital atrial septal defects, resulting in 461 patients. We also excluded 64 TEE studies without archived images and 61 studies in which images didn't allow measurements in accordance to study protocol, resulting in a final sample of 336 patients. The demographic characteristics of the final sample were not altered by exclusions (Table 1). The main indications for TEE were suspected infective endocarditis, stroke and pre-cardioversion.

Table 1. Baseline characteristics of all patients, who had transesophageal echocardiography for clinical indications, and of patients included in the study.

	All TEE patients N=461	Studied sample N=336
Age (years)	55 ± 16	56 ± 16
Male	235 (51)	179 (53)
Weight (Kg)	75 ± 18	75 ± 18
Height (cm)	165 ± 11	165 ± 11
Atrial fibrillation	65 (14)	54 (16)
TEE Indication		
Stroke	136 (29)	99 (30)
Infective endocarditis	188 (41)	139 (41)
Pre-cardioversion	58 (13)	47 (14)
Other	79 (17)	51 (15)

N (%) or mean ± SD

Table 2 shows the echocardiographic measurements and relevant findings. The average diameter of the aortic root was larger in men (35 ± 5 vs 31 ± 4 mm; p<0,001) and was positively associated with age (r=0.16; p=0,004), height (r=0.35; p<0,001) and

weight ($r=0.25$; $p<0,001$). Forty-four percent of the sample had atherosclerotic plaques in the aorta and 55% had some degree of aortic valve fibrocalcific degeneration noticed during study review.

The prevalences of ASA and of PFO were, respectively, 15% and 14%. The mean atrial septal anteroposterior length was 24 ± 7 mm and ASM was measured as 3.4 ± 3.7 mm, ranging from 0 to 21 mm.

Table 2. Echocardiographic measurements and findings.

	Studied sample (n=366)
<i>Transesophageal images</i>	
Aortic root diameter (mm)	33.4 ± 5.1
Aortic plaques	
Absent	189 (56)
Simple	99 (30)
Complex	48 (14)
Aortic valve morphology	
Normal	178 (49)
Aortic valve sclerosis	145 (40)
Aortic stenosis	38 (10)
Bicuspid aortic valve	5 (1)
Atrial septal diameter (mm)	24.1 ± 7.2
Atrial septal mobility (mm)	3.4 ± 3.7
Atrial septal aneurysm	49 (15)
Patent foramen ovale	46 (14)
<i>Transthoracic images</i>	
Left atrial diameter (mm)	42.2 ± 8.0
Left ventricular ejection fraction (%)	60 ± 13
Diastolic function	
Normal	118 (35)
Mild dysfunction	113 (34)
Moderate or Severe	25 (7)
Indeterminate / non-measurable	80 (24)
Dilated inferior vena cava	64 (19)
N (%) or mean \pm SD	

There was a weak but significant positive correlation, $r=0.12$ ($p=0.03$), between ASM and aortic root diameter (Figure 3). The linear association between ASM and aortic root diameter remained significant when adjusted for age, sex, weight, height, LV ejection fraction and left atrial diameter (Table 3). In summary, there was a mean 1mm increase in atrial septal mobility for each 10mm increase in aortic root diameter.

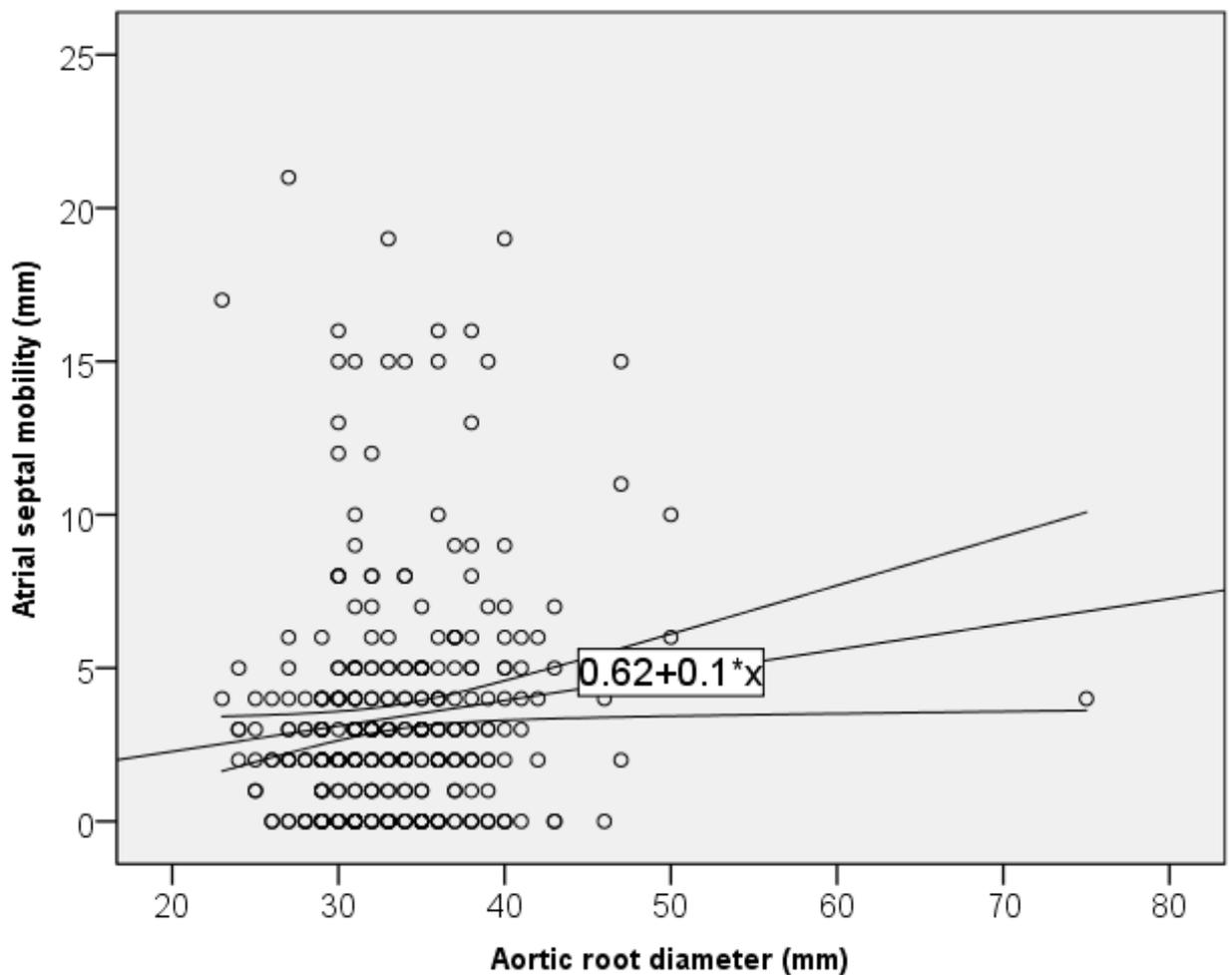


Figure 3. Scatterplot of the association between atrial septal mobility and aortic root diameter.

Table 3. Crude and adjusted linear regression associations between atrial septal mobility and aortic root diameter.

	B	CI (95%)
Unadjusted	0.08	0.01-0.16
Age adjusted	0.08	0.002-0.16
Sex adjusted	0.11	0.03-0.19
Weight adjusted	0.07	-0.01-0.16
Height adjusted	0.08	-0.01-0.17
Left ventricular ejection fraction adjusted	0.09	0.13-0.17
Left atrium adjusted	0.10	0.02-0.18
Multivariate analysis*	0.10	0.002-0.2

* adjusted for age, sex, weight, height, left ventricular ejection fraction, and left atrial diameter.

There was no significant univariate association between aortic size and septal length. However, after adjusting for left atrial diameter, there was an inverse association between atrial septal anteroposterior length and aortic root diameter (B=-0.29; p<0.001).

Additionally, we were not able to identify significant associations between ASM and the presence of aortic plaques, diastolic dysfunction, atrial fibrillation or elevated central venous pressure. Also, the association between ASM and aortic diameter was not affected by specific phenotypic characteristics, such as bicuspid aortic valve, presence of PFO, and septal movement direction (leftward or rightward).

As expected, patients with ASA had a high prevalence of PFO (43%). Among all patients, the prevalence of PFO was thrice as frequent among patients with leftward compared to those with rightward bulging of the atrial septum (24% vs 8%; p<0.001).

Study measurement reproducibility showed intrareader intraclass correlation coefficients of 0.91 for aortic diameter and 0.87 for ASM, based on a randomly selected

sample of 20 TEE studies. Figure 4 shows Bland-Altman graphics to demonstrate the difference between measures.

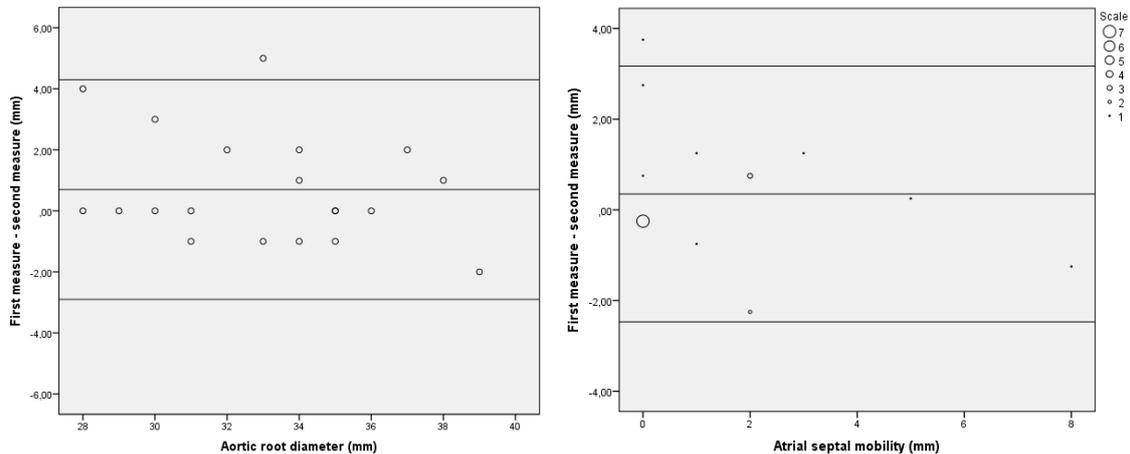


Figure 4. Bland-Altman graphs of atrial septal mobility and aortic root diameter measurements.

Discussion

We have demonstrated a positive linear association between the aortic root diameter and the interatrial septal mobility, as well as a negative linear association of aortic root diameter and interatrial septal anteroposterior length. These findings highlight new connections between two different well-known ischemic stroke mechanisms. Predictably, aortic root size had a positive linear correlation with height, weight and age, and patients with ASA had a higher prevalence of PFO (43% vs 10%).

There is plausible rationale for our findings. They are an extension of the anecdotal evidences from patients with platypnea-ortodeoxia syndrome, in which there is an intimate relationship between aortic root diameter, atrial septal mobility, and atrial

septal aneurysm, due to their geometry and anatomic proximity[20]. Our findings are comparable to a previous study by Bertaux et al.[17], in a smaller sample of 72 patients who had TEE and cardiac catheterization. We were able to analyze 366 transesophageal echocardiograms, a much larger sample with a wider clinical presentation.

Even though patients with aortic plaques had, in average, a 2 mm larger aorta, we could not find a direct association between aortic plaques and augmented ASM. It could mean that long-term atherosclerosis has a more evident impact on geometric adaptations of the aortic root than on the expression of aortic plaques. In addition, we have found no association between intracardiac hemodynamics and IAS mobility, either by the presence of diastolic dysfunction or elevated central venous pressure. We acknowledge that our indirect echocardiographic tools are inaccurate to estimate pressure gradients between both atria compared to invasive measurements. Interestingly, we have also found the triple prevalence of PFO in patients with leftward IAS mobility, suggesting that the movement of IAS toward left atrium could favor opening of the foramen ovale, by increasing the distance between septum primum and septum secundum.

Methodological aspects of this study's design should be considered while evaluating our findings. Echocardiographic images were analyzed retrospectively and, although the aorta can be easily measured, widest ASM movement might have been occasionally missed due to short video recording. Missing relevant clinical information from retrospectively obtained data could mislead associations. It also must be said that our sample is based on patients of a tertiary hospital, where the prevalence of illness is greater than in population-based studies.

In conclusion, our results support the idea that increased motion of AS can occur due to aortic dilation. There may be a geometric relationship, in which AS mobility may

partially reflect the presence of aortic root atherosclerosis, as well as increase the prevalence of ASA and PFO.

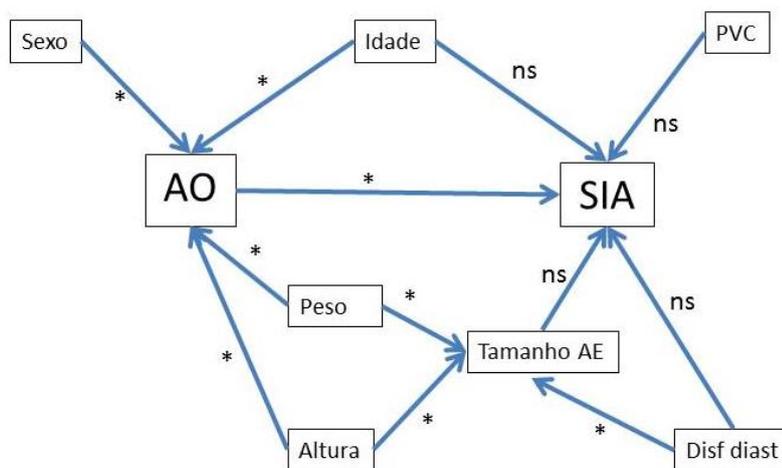
References

1. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al (2011) Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:517–584 . doi: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238
2. Muntner P (2018) Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association
3. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al (2013) The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 36:1–5 . doi: 10.1159/000352050
4. Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, et al (1991) Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 18:1223–1229
5. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, et al (2002) Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Stroke* 33:706–711
6. Ward RP, Don CW, Furlong KT, Lang RM (2006) Predictors of Long-Term Mortality in Patients With Ischemic Stroke Referred for Transesophageal Echocardiography. *Stroke* 37:204–208 . doi: 10.1161/01.STR.0000196939.12313.16
7. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al (2017) Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* 377:1022–1032 . doi: 10.1056/NEJMoa1610057
8. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, et al (2017) Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 377:1011–1021 . doi: 10.1056/NEJMoa1705915
9. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al (2017) Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 377:1033–1042 . doi: 10.1056/NEJMoa1707404
10. Yetkin E, Atalay H, Ileri M (2016) Atrial septal aneurysm: Prevalence and covariates in adults. *Int J Cardiol* 223:656–659 . doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.220
11. Reed D, Reed C, Stemmermann G, Hayashi T (1992) Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? *Circulation* 85:205–211
12. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al (1992) The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 326:221–225 . doi: 10.1056/NEJM199201233260402
13. Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, et al (2004) Aortic Arch Atherosclerotic Lesions and the Recurrence of Ischemic Stroke. *Stroke* 35:1426–1429 . doi: 10.1161/01.STR.0000127788.32550.d4

14. Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, et al (2006) Population-based study of the relationship between atherosclerotic aortic debris and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc* 81:609–614 . doi: 10.4065/81.5.609
15. Medina A, de Lezo JS, Caballero E, Ortega JR (2001) Platypnea-Orthodeoxia due to Aortic Elongation. *Circulation* 104:741–741 . doi: 10.1161/hc3101.093603
16. Eicher J-C (2005) Hypoxaemia associated with an enlarged aortic root: a new syndrome? *Heart* 91:1030–1035 . doi: 10.1136/hrt.2003.027839
17. Bertaux G, Eicher J-C, Petit A, et al (2007) Anatomic Interaction Between the Aortic Root and the Atrial Septum: A Prospective Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr* 20:409–414 . doi: 10.1016/j.echo.2006.09.008
18. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, et al (2015) Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28:119–182 . doi: 10.1016/j.echo.2014.11.015
19. Di Tullio MR (2010) Patent foramen ovale: echocardiographic detection and clinical relevance in stroke. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 23:144–155; quiz 220 . doi: 10.1016/j.echo.2009.12.008
20. Kazawa S, Enomoto T, Suzuki N, et al (2017) Platypnea-orthodeoxia Syndrome in a Patient with an Atrial Septal Defect: The Diagnosis and Choice of Treatment. *Intern Med* 56:169–173

Considerações finais

Os resultados encontrados neste estudo confirmaram a hipótese levantada de que existe uma associação linear positiva, mesmo de pequena magnitude, entre o tamanho da raiz da aorta com o aumento na mobilidade do septo interatrial. Mesmo controlando para as variáveis com potencial relação com o desfecho analisado, a associação se manteve presente. O diagrama causal proposto na justificativa desta tese foi preenchido com os dados encontrados na análise estatística conforme figura 3, sugerindo um papel independente e primário da mesma.



* $p < 0,05$. ns: não significativo.

Figura 3: Diagrama causal mostrando os valores do teste de correlação do estudo.

Este estudo reforça a necessidade de se aprofundar o entendimento dos fatores de risco relacionados ao AVC e de suas possíveis coincidências e interações. Resultados insatisfatórios nos ensaios clínicos para prevenção desta doença incapacitante podem advir, em parte, da dificuldade de se estabelecer um nexo causal mais concreto para cada paciente acometido.

Por ser um estudo com delineamento transversal, este não permite a demonstração causal definitiva associação testada. Em vista disso, estudos prospectivos e de base populacional poderiam esclarecer com mais clareza em que ponto é possível avançar para que a redução do número de mortes por AVC se mantenha em queda e para se tentar reverter o crescente aumento nas internações que geram custos crescentes ao sistema de saúde.

APÊNDICE A: Sumário das evidências observacionais entre aterosclerose, dilatação da aorta e ASIA.

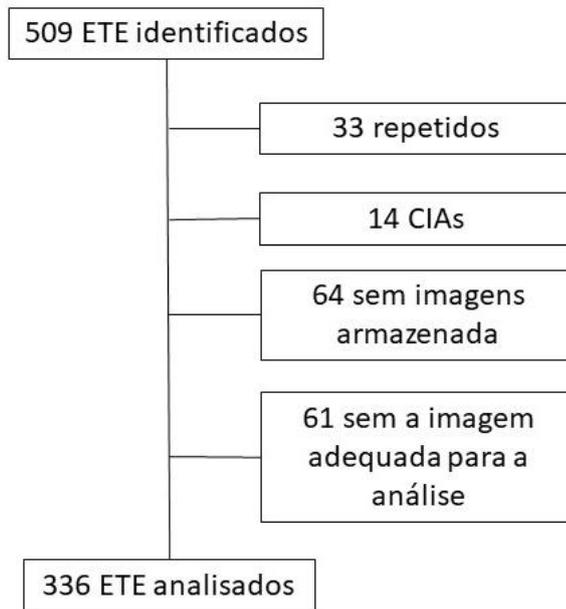
Aterosclerose	Delineamento	N	Resumo
Amarenco 1992	Transv retrospectivo	500	Revisou casos de autópsia. Prevalência maior de placas na aorta foi maior nos AVC sem causa definida
Fujimoto 2004	Longitudinal	487	ETE com seguim de 3,4 anos para recorrência de AVC. Placas na aorta aumentaram risco 2,4 vezes
Ward 2006	Longit	245	Pacientes com AVC fizeram TEE e acompanharam 3 anos. Placa complexa aumentou mortalidade.
Meissner 2004	Longit	585	ETE com seguim de 5 anos não conseguiu associar placas a novo AVC
Di Tullio 2009	Longit	209	ETE com seguim 6,2 anos não conseguiu associar placa a eventos vasculares
Harloff 2009	Transv prosp	63	ETE e RNM 3D detectou fluxo retrogrado na aorta desc para vasos cerebrais

Dilatação aorta			
Reed 1992	Longit	27	Casos de Aneurisma da aorta em autópsia na coorte de 8006 homens demonstrou fatores de risco para o aneurisma
Vasan 1995	Longit	4000	ETT em pacientes hípidos e determinou tamanho da aorta conforme idade, peso, altura e sexo.

ASIA			
Hanley 1985	Transv prosp	80	Classificou ASIA
Pearson 1991	Transv prosp	410	ETE detecta ASIA melhor, que foi associado a AVC
Yetkin 2016	Transv retrospectivo	16570	Prevalência de ASIA em ETT e fatores

			associados
Lamy 2002	Transv prosp	581	Pacientes com avc cripto fizeram etc. Associação com enxaqueca
Eicher 2005	Transv prosp	19	Associou dilatação da aorta com mob SIA.
Keenan 2012	Transv prosp	94	Tamanho da aorta aumentou prevalência de fop e tamanho do shunt detectado.
Bertaux 2007	Tranv prosp	72	Associou tamanho da raiz da aorta a mobilidade aumentada e comprimento reduzido do SIA.

APÊNDICE B: Fluxograma dos casos excluídos da amostra inicial.



APÊNDICE C: Resumo do artigo em português

Introdução: Existe um crescente interesse na conexão entre alterações anatômicas do septo interatrial (SIA) e o acidente vascular cerebral (AVC) cardioembólico. Entretanto, a maioria destes eventos ocorre em pacientes com aterosclerose. Relatos isolados sugerem que a dilatação da raiz da aorta poderia interferir na mobilidade do SIA. Decidimos investigar a associação entre a mobilidade do SIA e a aterosclerose, manifestada como dilatação da raiz da aorta.

Métodos: A partir de 508 pacientes consecutivos que realizaram ecocardiograma transesofágico (ETE) em um hospital por indicação clínica. Nos 366 casos com imagens mensuráveis, quantificamos a mobilidade e o comprimento do SIA, o diâmetro da raiz da aorta e a prevalência de aneurisma do SIA e de forame oval patente (FOP). Variáveis adicionais como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), diâmetro do átrio esquerdo (AE), disfunção diastólica, idade, sexo, peso, altura, AVC prévio, fibrilação atrial e indicação do exame foram extraídas dos registros do prontuário hospitalar.

Resultados: Encontramos uma mobilidade média do SIA de $3,4 \pm 3,7$ mm, com intervalo entre 0 e 21 mm. A prevalência de aneurisma do SIA foi de 15% e de FOP de 14%. Houve uma correlação positiva significativa ($r=0,12$; $p=0,03$) entre mobilidade do SIA e tamanho da raiz da aorta, correspondendo a 1,0 mm de incremento para cada 10,0 mm de aumento no diâmetro da aorta, o qual persistiu após ajuste para idade, sexo, peso, FEVE e tamanho do AE ($p=0,04$). Foi também encontrada uma associação inversa ajustada entre o diâmetro da aorta e o comprimento do SIA ($B=-0,29$; $p<0,001$).

Conclusão: Existe associação entre a mobilidade do SIA e o diâmetro da raiz da aorta. Este achado pode implicar que o risco atribuído ao SIA em pacientes com AVC deve-se, em parte, à presença de aterosclerose sistêmica, além da possibilidade de aumentar a prevalência de ASIA e FOP.