

Artigo Original

Forame Oval Patente e AVC Criptogênico: situação do PC-trial no Brasil e no mundo

Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: the PC-trial in Brazil and around the world

Marcia Maiumi Fukujima¹, Célia Maria Camelo Silva², Carlos Eduardo Bernini Kapins³, Antonio Carlos Carvalho⁴, pelo *PC-trial Study Group*⁵

RESUMO

Introdução: Vários estudos têm mostrado a associação entre AVC criptogênico e forame oval patente (FOP), mas ainda não está definido como prevenir recorrência de eventos. O PC-trial é um ensaio clínico multicêntrico que compara a eficácia do fechamento percutâneo do FOP com tratamento clínico em pacientes com embolia criptogênica e está em andamento. O objetivo deste manuscrito é descrever a localização dos centros e o número de pacientes incluídos.

Método: No PC-trial o fechamento percutâneo é feito com Amplatzer PFO occluder. A randomização é estratificada de acordo com a idade, presença de aneurisma de septo atrial e número de eventos embólicos antes da randomização. **Resultado:** O recrutamento iniciou-se com 20 pacientes em 2000. Trinta e dois centros de 11 países tiveram aprovação dos comitês de ética locais e 27 centros estão incluindo pacientes. Até o momento, 278 pacientes foram incluídos. **Discussão:** A resposta sobre o melhor tratamento para FOP só será possível após conclusão dos ensaios clínicos em andamento. O PC-trial é o único ensaio sobre esse tema que inclui um centro brasileiro.

Unitermos: forame oval patente, doença cerebrovascular, ensaio clínico

Citação: Fukujima MM, Silva CMC, Kapins CEB, Carvalho AC, PC-trial Study Group. Forame Oval Patente e AVC Criptogênico: situação do pc-trial no Brasil e no mundo. Rev Neurocienc 2006, 14(2):014-016.

SUMMARY

Introduction: Several studies have shown an association between cryptogenic stroke and embolism from patent foramen ovale (PFO) but the question how to prevent further events is unresolved. PC-trial is a randomized clinical trial comparing the efficacy of percutaneous closure of PFO with medical treatment in patients with cryptogenic embolism, and is going on. The objective of this manuscript is to describe the localization of the centers and the number of patients included. **Methods:** In PC-Trial the percutaneous closure of the PFO using the Amplatzer PFO occluder is compared with best medical treatment in patients with cryptogenic stroke. Randomization is stratified according to patients age (18-45 versus 45-60 years), presence of atrial septal aneurysm, and number of embolic events before randomization. Primary endpoints are death, nonfatal stroke and peripheral embolism. **Results:** Recruitment started with 20 patients in 2000. Thirty-two centers of 11 countries had ethical approval from local committee. Twenty-seven centers are actively randomizing patients. Up to now 278 patients entered the study. **Discussion:** The answer about the best treatment for PFO will only be possible after conclusion of ongoing clinical trials. PC-trial is the unique trial that includes a Brazilian center.

Key-words: patent foramen ovale, stroke, clinical trial

Citation: Fukujima MM, Silva CMC, Kapins CEB, Carvalho AC, PC-trial Study Group. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke: the pc-trial in Brazil and around the world. Rev Neurocienc 2006, 14(2):014-016.

INTRODUÇÃO

Forame oval patente (FOP) foi descrito por Julius Friederich Conheim em 1877 em um caso fatal de embolia paradoxal para artéria meningeia média¹. FOP é uma persistência da abertura entre o septo atrial primum e

septo atrial secundum na localização da fossa oval, que na vida intauterina é um conduto para shunt fisiológico entre átrio direito e esquerdo. Após o nascimento, com o estabelecimento da circulação pulmonar, este pertuito é funcionalmente fechado, levando ao fechamento anatômico entre septo atrial primum e secundum.

Trabalho realizado: Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

1- Neurologista, doutora, Disciplina de Medicina de Urgência da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), investigadora do PC-trial

2- Cardiologista, doutora, Disciplina de Cardiologia, UNIFESP, investigadora do PC-trial

3- Especializando em Cardiologia Infantil, Disciplina de Cardiologia, UNIFESP, colaborador do PC-trial

4- Cardiologista, Professor Titular, Chefe da Disciplina de Cardiologia, UNIFESP, investigador do PC-trial

5- Investigadores Principais: Meier B, Matle H, do Inselspital, Berna. Administração do ensaio: InterCorNet Clinical Research Center, Zurich. Investigadores por país. Austrália: Walton T, Frayne J, Menaham S, Hockings B. Áustria: Probst P, Baumgartner H, Lalouschek W. Bélgica: Muyltermans L, Vanhooren G. Canadá: Ibrahim R, Lanthier S. Dinamarca: Emmertsen K, Andersen G, Kristensen B. Alemanha: Fassbender D, Hambrecht R, Maisch B, Funck R, Schanzenbacher P, Müllges W, Böhm M, Hennen B, Becker G, Conze M, Klotz JM, Teupe C, Steinmetz H, Schröder R, Hauptmann K, Gehrig T, Reek S, Görtler M, Seggewiss H, Mühler J, Waas W, Jauss M. Polônia: Dudek D, Bartus S, Szczudlik A. República Eslovaca: Fridrich V, Garay R. Suíça: Meier B, Matle H, Windecker S. Reino Unido: Hildick-Smith D, Northridge D, Weller B, Leatham EW, MCKenna W, Markus H.

Endereço para correspondência: Marcia Maiumi Fukujima - Rua Dr. Diogo de Faria, 1298/32 - cep 04037-005, São Paulo, Brasil e-mail: maiumi@neuro.epm.br

Trabalho recebido em 08/05/2006. Aprovado em 14/07/2006

FOP está relacionado a etiologia de acidente vascular cerebral (AVC) criptogênico em 35 a 40% dos casos². A presença do FOP ou do aneurisma do septo interatrial em indivíduos sadios não requer nenhum tipo específico de tratamento, porém, nos casos de AVC, deve ser considerada para tratamento profilático de recorrência de evento embólico. Até o momento não há consenso quanto ao melhor tratamento clínico: anticoagulação ou antiagregação plaquetária, já que o mecanismo fisiopatológico não está definitivamente estabelecido.

Em 1974 foi proposto o fechamento de FOP por cateter percutâneo³. A partir daí, novos materiais e técnicas têm sido desenvolvidos, tornando o método eficaz e seguro⁴.

Como não há evidência sobre a melhor abordagem do FOP em pacientes com AVC ou ataque isquêmico transitório, foi proposto um ensaio clínico para responder a esta questão.

O PC-trial (Randomized clinical trial comparing the efficacy of percutaneous closure of patent foramen ovale (PFO) with medical treatment in patients with cryptogenic embolism), ensaio clínico randomizado que compara eficácia do fechamento percutâneo do forame oval patente com tratamento medicamentoso em pacientes com embolia cerebral criptogênica, foi desenhado para testar se o fechamento percutâneo com Amplatzer PFO Occluder é superior ao tratamento clínico, e está em andamento. Este manuscrito restringe-se ao objetivo de relatar a distribuição dos centros e número de pacientes do ensaio clínico.

MÉTODO

Ensaio clínico randomizado multicêntrico, em andamento.

Grupos: tratamento clínico antitrombótico (anticoagulante oral e/ou antiagregante plaquetário) e tratamento intervencionista com dispositivo (*Amplatzer PFO Occluder*) de oclusão percutânea do FOP.

Seguimento: longitudinal por 5 anos com consultas médicas e ecocardiograma transesofágico de controle.

Randomização: a randomização é estratificada de acordo com a idade (18-45 versus 45-60 anos), presença de aneurisma do septo interatrial e número de eventos embólicos antes da randomização (um ou mais de um).

Os desfechos primários são: morte (evento vascular cerebral fatal, morte cardiovascular e morte não-cardiovascular), evento cerebrovascular não-fatal (AVC e ataque isquêmico transitório), e embolia periférica.

Os desfechos secundários são: arritmia, infarto do miocárdio, reospiralização relacionada ao tratamento, problemas relacionados dispositivo como embolização, e complicações hemorrágicas.

RESULTADOS

O recrutamento iniciou-se com 20 pacientes em 2000. Até o momento, 32 centros de 11 países obtiveram aprovação pelos comitês de ética locais. Vinte e sete centros estão ativamente randomizando pacientes. Em março de 2006 temos 278 pacientes incluídos no estudo. Tabela 1.

Tabela 1 - Centros com respectivos países e número de pacientes randomizados.

País	Centro	Número de pacientes
Austrália	Melbourne	2
	Nedlands	10
	Prahan	16
Áustria	Viena	9
Bélgica	Bugge	4
Brasil	São Paulo	6
Canadá	Montreal	20
Dinamarca	Aalborg	2
	Aarhus	14
Alemanha	Bad Oeynhausen	2
	Frankfurt am Main	3
	Fulda	6
	Giessen	2
	Homburg	5
	Leipzig	27
	Marburg	10
	Schweinfurt	5
	Trier	5
Würzburg	4	
Polônia	Gdansk	3
	Krakov	37
República Eslovaca	Bratislava	14
Suíça	Berna	38
Reino Unido	Brighton	21
	Edinburgh	5
	Guildford	3
	Londres	5
Total	27	278

Está planejada inclusão de 410 pacientes. Assumindo uma redução da taxa de ocorrência anual de evento de 3% para 1% ou menos, o poder estatístico será de 80% no nível de 0,049 para fornecer a resposta se o fechamento do FOP através de cateter percutâneo representa uma alternativa ao tratamento antitrombótico para prevenção secundária de embolia paradoxal.

DISCUSSÃO

Ainda existem controvérsias sobre o papel do FOP na etiologia e risco de recorrência de AVC criptogênico. Também não há evidências sobre o melhor tratamento clínico, antiagregante ou anticoagulante, nem sobre o tratamento invasivo, cirúrgico ou endovascular⁵.

Alguns estudos não randomizados foram feitos para testar a segurança do procedimento endovascular, o que permitiu que fossem desenhados ensaios clínicos utilizando estes dispositivos ou dispositivos similares⁶.

As perguntas referentes à melhor abordagem do FOP no AVC só poderão ser respondidas pôr ensaios clínicos randomizados⁷. Há alguns estudos em an-

damento, para resolver algumas dessas questões: o estudo multicêntrico RESPECT (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment) que usa o dispositivo Amplatzer, o estudo CLOSURE (Evaluation of the STARflex® Septal Closure System in Patients with a Stroke or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a PFO), o estudo CARDIA (Cardia Star PFO Closure Device) que usa dispositivo PFO-CardiaStar, além do PC-trial⁸. Um problema de todos os estudos é a lentidão para recrutamento de casos, provavelmente explicada pela difícil definição e diagnóstico de AVC criptogênico.

Os centros participantes dos estudos RESPECT e CLOSURE estão exclusivamente localizados na América do Norte. PC-trial é um estudo geograficamente mais abrangente (Europa, América do Norte, América do Sul e Oceania), sendo o único estudo que inclui centro brasileiro.

AGRADECIMENTOS

Sigma Pharma pelo apoio financeiro. Prof. Dr. Juarez Ortiz, Dra. Cláudia Gianini Mônaco e Dr. Luiz Darcy Ferreira, do Centro de Cardiologia Não-Invasiva - OMNI Serviços Diagnósticos, pela realização dos ecocardiogramas transesofágicos iniciais. Cardiologistas na UNIFESP: Dra. Solange Bernardes Tatani e Dr. Valdinai Pereira. Equipe do Pronto Socorro de Neurologia Hospital São Paulo/UNIFESP: Prof. Dr. Gilmar Fernandes do Prado, Dra. Maria Elisabeth Matta de Rezende Ferraz, Enedina Maria Lobato de Oliveira, Sílvia Francisco, Nilton Amorim Souza, Fernando Nakandakare, Ivanilson Alves de Oliveira e Dr. Evando Penteado Villar Félix. Equipe de Fisioterapia pelas avaliações e suporte aos pacientes: Dra. Sissy Veloso Fontes, Rita de Cássia dos Reis Moura, Marcelo Reina Siliano, Simone Ribas Ghezzi, Fernando Ida e Ébe Monteiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lippmann H, Rafferty T. Patent foramen ovale and paradoxical embolization: a historical perspective. *Yale J Biol Med* 1993; 66:11-7.
2. Jones H, Caplan L, Come P, Swinton N, Breslin D. Cerebral emboli of paradoxical origin. *Ann Neurol* 1983; 13: 314-319.
3. King T, Mills N. Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery* 1974; 75:383-388.
4. Chatterjee T, Aeschbacher B, Meier B. Non-surgical closure of secundum atrial septal defect and patent foramen ovale. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127:2054-2060.
5. Messé SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, et al. Practice Parameter: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62:1042-1050.
6. Hong TE, Thaler D, Brorson J, Heitschmidt M, Hijazi ZM, Amplatzer PFO Investigators. Transcatheter closure of patent foramen ovale associated with paradoxical embolism using the amplatzer PFO occluder: initial and intermediate-term results of the U.S. multicenter clinical trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60:524-528.
7. Donnan GA, Davis SM. Patent Foramen Ovale and Stroke: Closure by Further Randomized Trial Is Required! *Stroke* 2004; 35:806.
8. Topcuoglu MA, Mattle HP, Meier B, Windecker S, Messé SR, Homma S, et al. Practice Parameter: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 63:2198-2199.