

Associação Entre o Efeito de Contraste Espontâneo na Aorta Torácica e Eventos Isquêmicos Encefálicos Recentes. Estudo Através do Ecocardiograma Transesofágico

Flavio José Petersen Velho, Fernanda Dotta, Leonora Scherer, Eduardo Bartholomay, Daniela Augusta da Silva, Jefferson Gomes Fernandes, Marco Antonio Rodrigues Torres

Porto Alegre, RS

Objetivo - Avaliar a existência de associação independente entre a presença de efeito de contraste espontâneo na aorta e eventos isquêmicos encefálicos recentes.

Métodos - Estudados com ecocardiograma transesofágico 224 indivíduos com diagnóstico de eventos isquêmicos encefálicos recente⁵ e 85 controles que realizaram o exame por diversas doenças cardíacas presentes/suspeitas, sendo pesquisado a presença do efeito de contraste na aorta e de outras potenciais fontes emboligênicas cardíacas associadas. Um questionário sobre os fatores de risco clínicos para eventos isquêmicos encefálicos foi coletado no momento do exame.

Resultados - O efeito de contraste na aorta apresentou associação com eventos isquêmicos encefálicos (RC=2,83; IC 95%, 1,65-4,46; P<0,001), na análise bivariada. Na análise multivariada, permaneceu associado a eventos isquêmicos encefálicos recentes (RC=2,05; IC 90%, 1,10-3,85; P=0,06). A idade \geq 60 anos, história de hipertensão arterial sistêmica, história de tabagismo e de dislipidemia foram fatores de risco associados independentemente ao efeito de contraste na aorta. A presença de efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo e a de excrescências de Lambl foram fatores ecocardiográficos associados independentemente ao efeito de contraste na aorta.

Conclusão - O efeito de contraste na aorta esteve associado, de forma independente, aos eventos isquêmicos encefálicos recentes, bem como seus fatores de risco clínicos. Estes resultados vêm reforçar a hipótese de que o fenômeno é um marcador de múltiplos fatores de risco.

Palavras-chave: ecocardiograma transesofágico, efeito de contraste espontâneo aorta, acidente vascular encefálico

Centro de Diagnóstico por Imagem – Hospital São Lucas da PUCRS
Correspondência: Flavio José Petersen Velho – Av Ipiranga, 6690/515
Cep 90610-000 – Porto Alegre, RS – E-mail: flaviove@terra.com.br
Recebido para publicação em 28/11/02
Aceito em 10/5/03

As doenças cerebrovasculares são causa importante de mortalidade e invalidez. No Brasil, apesar de sua importância médico-social, já que constituem a primeira causa de morte no país, são raros seus estudos epidemiológicos¹⁻³.

As doenças cerebrovasculares têm várias causas, a fonte emboligênica, presumivelmente cardíaca, é responsável por 20 a 40 % dos eventos isquêmicos encefálicos³.

A utilização do ecocardiograma transesofágico na avaliação do coração, como fonte emboligênica, tem adquirido uma grande aceitação devido à sua maior capacidade de resolução espacial das estruturas cardiovasculares mais basais, como o átrio esquerdo e o apêndice atrial esquerdo, o septo interatrial e a aorta torácica. O ecocardiograma transesofágico tem possibilitado o diagnóstico de outros fatores associados a um risco aumentado de eventos isquêmicos encefálicos.

Os trombos, os tumores e as vegetações intracavitárias, a valvulopatia reumática (especialmente a estenose mitral), a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, o efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo e as placas complexas na aorta proximal são fatores que, comprovadamente, estão associados a um risco aumentado de eventos isquêmicos encefálicos⁴⁻⁸. Outros, como a doença degenerativa fibrocálcica, acometendo a válvula mitral e a aórtica, o forame oval patente com *shunt* direito-esquerdo, o aneurisma do septo interatrial, os *strands* ou excrescências de Lambl na válvula aórtica e/ou mitral, o prolapso de válvula mitral e, mais recentemente, o efeito de contraste espontâneo na aorta⁶⁻⁹ têm sido descritos como fatores potenciais de risco, embora ainda restem dúvidas que certamente serão esclarecidas através de pesquisas futuras na área.

A presença do efeito de contraste na aorta tem gerado dúvidas e indagações a respeito de seu significado, sendo que, recentemente, foi associado à progressão da doença arterial coronariana e aos eventos isquêmicos em geral¹⁰.

O objetivo do estudo foi avaliar a existência de associação independente entre a presença do efeito de contraste na aorta e os eventos isquêmicos encefálicos recentes.

Métodos

Estudo de caso-controle, constando de 224 indivíduos com diagnóstico recente de um evento isquêmico encefálico e os controles de 85 indivíduos encaminhados para a realização de ecocardiograma transesofágico por diversas doenças cardíacas presentes/suspeitas.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da instituição e todos os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento pré-informado.

No grupo caso, foram incluídos indivíduos com diagnóstico recente (menos do que 30 dias) de eventos isquêmicos encefálicos, investigados, de novembro/1997 a maio/1999, no Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUC, em Porto Alegre, encaminhados para a realização de ecocardiograma transesofágico, com a finalidade de detectar fonte embólica no coração e/ou na aorta torácica.

O grupo controle foi composto de indivíduos consecutivos estudados pelo ecocardiograma transesofágico para esclarecimento diagnóstico de diversas doenças cardíacas.

Foram critérios de exclusão, no grupo caso e grupo controle: diâmetro da aorta torácica descendente > 4cm; dissecação da aorta torácica comprovada; fração de encurtamento, obtida pelo ecocardiograma modo M, < 25% ou, nos casos de disfunção sistólica segmentar, fração de ejeção (obtida pelo ecocardiograma transtorácico bidimensional através do método de Simpson) < 40%; discordância definitiva sobre o diagnóstico de efeito de contraste na aorta entre os dois ecocardiografistas; não concordância em participar do estudo e não assinatura do termo de consentimento e, só no grupo controle, história prévia de embolização arterial sistêmica e/ou encefálica.

No estudo foram identificados, como eventos isquêmicos encefálicos, os pacientes com acidentes vasculares encefálicos isquêmicos completos ou ataques isquêmicos transitórios na avaliação neurológica, utilizando os critérios clínicos e tomográficos convencionais.

O diagnóstico de efeito de contraste na aorta foi estabelecido quando se observou uma imagem ecodensa, semelhante a uma névoa, apresentando oscilação fásica relacionada ao ciclo cardíaco. Por definição, considerou-se artefato de fundo, os casos que não apresentavam movimentação fásica com o ciclo cardíaco.

Como metodologia, o paciente ou um familiar respondeu a um questionário sobre suas condições de saúde atuais e sobre fatores de risco para eventos isquêmicos encefálicos. Em seguida, todos os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma transesofágico realizado por um examinador com experiência nesse exame. Os pacientes foram sedados antes da entubação esofágica com midazolam, em dose variando entre 2 e 15 mg IV. Os exames foram realizados com o equipamento *XPI0 da Acuson-USA*, utilizando-se transdutor esofágico multiplanar com frequência de 5 MHz. Para o diagnóstico de forame oval patente, foi realizada injeção (ões) de solução salina aerada em uma veia periférica dos pacientes do grupo caso. Os exames foram gravados em fitas de videocassete e analisados por um segun-

do ecocardiografista. O segundo observador desconhecia o diagnóstico do examinador. Nos casos em que houve divergência com relação à presença ou ausência de efeito de contraste na aorta, foi tentada a obtenção de um consenso e quando não alcançado, o paciente foi excluído do estudo.

Foram obtidas, inicialmente, estatísticas descritivas para todas as variáveis estudadas, incluindo média e desvio padrão para os dados quantitativos e percentuais para os categóricos.

Para controlar os efeitos de confusão, foi elaborado um modelo de análise multivariada através da técnica de regressão logística.

A avaliação da associação entre eventos isquêmicos encefálicos e efeito de contraste na aorta foi conduzida através de tabelas de contingências, obtendo-se estimativas de risco relativo através da razão de chances (RC) com seus respectivos intervalos de confiança (IC): 95% para as análises bivariadas e 90% para as análises multivariadas. A significância estatística das associações foi determinada através dos testes de qui-quadrado e exato de Fisher, quando necessário. Técnicas semelhantes foram utilizadas na avaliação da associação entre o efeito de contraste na aorta e os outros diversos fatores considerados no estudo.

As variáveis de maior relevância, de acordo com a literatura, foram incluídas no modelo matemático, independentemente da significância atingida na análise bivariada.

Entre as potenciais fontes emboligênicas detectadas pela ecocardiograma transesofágico, definiu-se que algumas não seriam estudadas na análise estatística. As variáveis com prevalência inexpressiva na amostra não foram estudadas na análise estatística. O forame oval patente não foi incluído na análise estatística porque seu diagnóstico foi realizado, na maioria das vezes, pela injeção de solução salina aerada, a qual não foi feita rotineiramente nos pacientes do grupo controle. O prolapso de válvula mitral e a degeneração fibrocálcica mitro-aórtica não foram incluídos como fatores na análise, pois são diagnósticos mais comumente feitos através do ecocardiograma transtorácico.

Os níveis de significância estatística aceitos foram $\alpha = 0,05$ para as análises bivariadas e $\alpha = 0,1$ para as análises multivariadas. Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 6.0 for Windows.

Resultados

De um total de 355 indivíduos que realizaram ecocardiograma transesofágico, 309 foram incluídos no estudo, sendo que 224 fizeram parte do grupo caso e 85 integraram o grupo controle. Foram 46 pacientes excluídos do estudo.

A idade variou de 15 a 85 anos, com uma média de 62 ± 13 no grupo caso e $53,1 \pm 18,1$ no grupo controle. Eram do sexo masculino 170 indivíduos.

A tabela I apresenta a ocorrência de efeito de contraste na aorta e a frequência dos fatores de risco clínicos e ecocardiográficos para eventos isquêmicos encefálicos nos dois grupos.

Tabela I - Ocorrência de efeito de contraste espontâneo na aorta e de fatores de risco clínicos e ecocardiográficos para eventos isquêmicos encefálicos				
	Grupo Caso		Grupo Controle	
	f	%	f	%
ECEAo	118	52,7	24	28,2
Idade ≥ 60 anos	138	63,9	34	41
HAS	151	67,4	30	35,3
Tabagismo	65	29	17	20
DM	47	21	7	8,2
Dislipidemia	70	31,3	12	14,1
Fibrilação atrial	18	8	16	18,8
Vegetação	0	0	3	3,5
Mixoma	1	0,4	1	1,2
ANESIA	7	3,1	1	1,2
Trombo AE	11	4,9	1	1,2
ECEAE	28	12,5	13	15,3
PDP	52	23,2	12	14,1
FOSH	56	25	5	5,9
PCAO	68	30,4	10	11,8
EXVALV	74	33	6	7,1

ECEAO - efeito de contraste espontâneo na aorta torácica; ≥ 60 anos - idade igual ou superior a 60 anos; HAS - história de hipertensão arterial sistêmica; DM - história de diabete melito; ANESIA - aneurisma do septo interatrial; Trombo AE - trombo no átrio esquerdo; ECEAE - efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo; PDP - placas discretas proximais na aorta; FOSH - forame oval patente com *shunt* D-E; PCAO - placas complexas aórticas; EXVALV - excrescências de Lambl na válvula mitral e/ou aórtica.

O efeito de contraste na aorta apresentou associação com os eventos isquêmicos encefálicos (RC=2,83), na análise bivariada (tab. II). Também demonstrou-se associação de eventos isquêmicos encefálicos com história de hipertensão arterial sistêmica (RC=3,79), diabetes melittus (RC=2,96), dislipidemia (RC=2,77) e com a idade ≥ 60 anos (RC=2,54). Entre os achados ecocardiográficos, as excrescências de Lambl (RC=6,50) e a presença de placas complexas na aorta (RC=3,27) apresentaram associação com os eventos isquêmicos encefálicos recentes.

Na análise multivariada observou-se que o efeito de contraste na aorta permaneceu associado, de forma independente, aos eventos isquêmicos encefálicos recentes (RC=2,05; IC 90%, 1,10-3,85; P=0,06) (tab. III).

A análise multivariada demonstrou que a história de hipertensão arterial sistêmica foi o único fator de risco clínico (RC=2,68) associado de forma independente aos eventos isquêmicos encefálicos. Confirmou-se, na análise multivariada, a associação independente entre as placas complexas na aorta e eventos isquêmicos encefálicos (RC=2,92; IC 1,34-6,67; P=0,02) e as excrescências de Lambl permaneceram associadas intensamente aos eventos isquêmicos encefálicos recentes (RC=6,93; IC90% 3,18-15,12; P<0,001).

Com relação à análise multivariada da associação entre efeito de contraste espontâneo na aorta e a presença de outros fatores de risco para evento isquêmico encefálico, observou-se, entre as variáveis clínicas, que a idade ≥ 60 anos, história de hipertensão arterial sistêmica, história de tabagismo e história de dislipidemia associaram-se de forma independente ao efeito de contraste na aorta. Entre as variáveis ecocardiográficas, o efeito de contraste espontâneo no

Tabela II - Análise bivariada							
Fator	Grupo Caso		Grupo Controle		RC	IC95%	P
	f	%	f	%			
ECEAo	118	52,7	24	28,2	2,83	1,65 - 4,46	<0,001
≥ 60 anos	138	63,9	34	41	2,54	1,52 - 4,28	<0,001
HAS	151	67,4	30	35,3	3,79	2,24 - 6,41	<0,001
Tabagismo	65	29	17	20	1,63	0,98 - 2,99	0,11
DM	47	21	7	8,2	2,96	1,28 - 6,84	0,008
Dislipidemia	70	31,3	12	14,1	2,77	1,41 - 5,41	0,002
Fibrilação atrial	18	8	16	18,8	0,38	0,18 - 0,78	0,007
PCAO	68	30,4	10	11,8	3,27	1,59 - 6,71	<0,001
ECEAE	28	12,5	13	15,3	0,79	0,38 - 1,16	0,52
EXVALV	74	33	6	7,1	6,50	2,71 - 15,59	<0,001

ECEAo - efeito de contraste espontâneo na aorta; ≥ 60 anos - idade igual ou superior a 60 anos; HAS - história de hipertensão arterial sistêmica; DM - história de diabete melito; PCAO - placas complexas aórticas; ECEAE - efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo; EXVALV - excrescências de Lambl na válvula mitral e/ou aórtica.

Tabela III - Análise multivariada			
Fator	RC	IC 90%	P
ECEAO	2,05	1,10 - 3,85	0,06
≥ 60 anos	1,43	0,80 - 2,54	0,31
HAS	2,68	1,61 - 4,44	0,001
Tabagismo	1,70	0,32 - 3,13	0,15
DM	1,52	0,67 - 3,45	0,40
Dislipidemia	1,27	0,66 - 2,45	0,54
Fibrilação Atrial	0,25	0,09 - 0,70	0,02
PCAO	2,92	1,34 - 6,67	0,02
ECEAE	0,79	0,30 - 2,05	0,68
EXVALV	6,93	3,18 - 15,12	<0,001

ECEAO - efeito de contraste espontâneo na aorta; ≥ 60 anos - idade igual ou superior a 60 anos; HAS - história de hipertensão arterial sistêmica; DM - história de diabete melito; PCAO - placas complexas aórticas; ECEAE - efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo; EXVALV - excrescências de Lambl na válvula aórtica e/ou mitral.

átrio esquerdo e as excrescências de Lambl permaneceram associados de forma independente ao efeito de contraste na aorta (tab. IV).

Discussão

O efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo em portadores de fibrilação atrial está associado ao maior risco de tromboembolismo^{5,11-13}, existindo algumas evidências de que o efeito de contraste na aorta esteja associado à doença aterosclerótica coronariana e aos eventos isquêmicos encefálicos^{10,14}.

Em nossa série, o efeito de contraste na aorta teve uma prevalência elevada, tanto no grupo caso quanto no controle (52,7% vs. 28,2%). Na análise bivariada, foi demonstrada uma associação entre o efeito de contraste na aorta e os eventos isquêmicos encefálicos recentes (RC=2,83; IC 95% 1,65 - 4,46; P<0,001). A análise multivariada confirma que essa associação é independente (RC=2,05; IC 90% 1,10 - 3,86; P=0,06).

Tabela IV - Análise multivariada da associação entre efeito de contraste espontâneo na aorta e a presença de outros fatores de risco para eventos isquêmicos encefálicos

Fator	RC	IC 90%	P
Idade ≥ 60 anos	5,43	3,23- 9,13	<0,001
HAS	1,67	1,04- 2,69	0,07
Tabagismo	2,33	1,33- 3,96	0,009
Diabete	1,85	0,99- 3,47	0,11
Dislipidemia	1,75	1,04- 2,96	0,08
Fibrilação atrial	3,51	1,33- 9,28	0,03
ECEAE	4,41	1,79-10,83	0,007
PCAO	0,70	0,40- 1,23	0,30
EXVALV	2,06	1,23- 3,47	0,02

Idade ≥ 60 anos - idade igual ou superior a 60 anos; HAS - história de hipertensão arterial sistêmica; ECEAE - efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo; PCAO - placas complexas aórticas; EXVALV - excrescências de Lambl na válvula mitral e/ou aórtica.

Embora a presença de efeito de contraste na aorta seja atribuída ao fenômeno de *rouleaux*, observado em fluxos estagnantes devido à agregação eritrocítica, outros fatores, como o anticorpo anticardiolipina, a elevação da velocidade de sedimentação globular, o aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio, bem como da viscosidade plasmática, estão relacionados ao fenômeno. Estes fatos explicam a sua presença na ausência de fluxos estagnantes.

Em nosso estudo, foram excluídos os pacientes que apresentavam doenças que gerassem fluxos inequivocamente estagnantes na aorta torácica, como a disfunção sistólica significativa do ventrículo esquerdo, a dissecação aórtica e o aneurisma de aorta. É provável, no entanto, que estes outros fatores envolvidos na agregação eritrocítica (conhecidos ou não) sejam os principais responsáveis pelo aparecimento do efeito de contraste na aorta no grupo caso. Em contrapartida, o aumento do fibrinogênio plasmático, o aumento da viscosidade sanguínea e a elevação da velocidade de sedimentação globular são fatores associados às cardiopatias e às doenças vasculares encefálicas¹⁵⁻²⁴, e suas presenças concomitantes poderiam vir a explicar a associação do efeito de contraste na aorta e os eventos isquêmicos encefálicos, mesmo na ausência de fluxos estagnantes.

O fato do grupo controle ter sido constituído por indivíduos com suspeita de cardiopatia não voluntários acabou influenciando alguns resultados do estudo. As doenças observadas com mais frequência no grupo controle foram: estenose mitral, cardiopatia isquêmica, fibrilação atrial e endocardite infecciosa, as quais podem estar associadas a fluxos estagnantes e a eventos isquêmicos encefálicos. A constituição deste grupo controle foi devido ao fato de que o ecocardiograma transesofágico é um método invasivo de investigação que, embora tenha risco mínimo, é capaz de provocar desconforto, o que nos impediu de realizar em vo-

luntários sadios. É muito provável também que, se o grupo controle fosse constituído de voluntários pareados, a prevalência do efeito de contraste na aorta seria menor e a associação mais intensa.

Os resultados do estudo demonstraram uma intensa e independente associação entre a fibrilação atrial e o efeito de contraste na aorta. A fibrilação atrial é uma das principais indicações de ecocardiograma transesofágico, tanto para estratificação de risco em pacientes crônicos quanto como elemento adjunto à pré-cardioversão, e esteve presente em 18,8% dos indivíduos do grupo controle, bem mais prevalente do que os 8,0% do grupo caso. Esse fato teve uma influência importante e operou contra a comprovação da nossa hipótese. Fato que, provavelmente, também foi o responsável pelos números obtidos na análise bivariada e multivariada na qual a fibrilação atrial foi um fator protetor de eventos isquêmicos encefálicos. Os resultados apresentados sobre a fibrilação atrial sofreram influência da composição do grupo controle. Sabe-se que a presença da fibrilação atrial aumenta de 4 a 6 vezes o risco de eventos isquêmicos encefálicos^{9,12,25-28}. Os resultados em relação ao efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo também foram prejudicados pela composição do grupo controle. O efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo nesse estudo aparece como fator protetor fraco não significativo para eventos isquêmicos encefálicos. Esse achado discorda com a literatura e as razões para este paradoxo são as mesmas encontradas quando analisamos a associação entre a fibrilação atrial e os eventos isquêmicos encefálicos.

No nosso estudo, a análise multivariada não confirmou associação independente entre placas complexas aórticas o efeito de contraste espontâneo na aorta. Este achado, diferente do esperado nos resultados, foi explicado após a realização de uma série de simulações matemáticas, as quais constataram que as placas complexas na aorta estavam intensa e independentemente associadas ao fator idade ≥ 60 anos (RC=8,4) e este ao fator efeito de contraste espontâneo na aorta.

Concluindo, o efeito de contraste na aorta está associado independentemente aos eventos isquêmicos encefálicos recentes. Todos os fatores de risco clínicos para os eventos isquêmicos encefálicos testados se associaram de forma independente ao efeito de contraste na aorta. Estes resultados, adicionados à comprovação da associação independente entre o efeito de contraste na aorta e os eventos isquêmicos encefálicos, vêm reforçar a hipótese de que o fenômeno é um marcador de múltiplos fatores de risco. Entre as variáveis ecocardiográficas, a presença de efeito de contraste espontâneo no átrio esquerdo e de excrescências de Lambl foram fatores associados de maneira independente ao efeito de contraste na aorta.

Referências

1. Lessa I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1999;9.
2. Fernandes J. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares. Ass Med RGS 1989; 33:353-7.
3. Tatani S, Fukujima M, Lima J et al. Impacto clínico da ecocardiografia transesofágica em pacientes com acidente vascular cerebral sem evidência clínica de fonte emboligênica. Arq Bras Cardiol 2001;76:453-7.
4. Autoore C, Cartoni D, Piccininno M, et al. Multiplane transesophageal echocardiography and stroke. Am J Cardiol 1998;81(12A):79G-81G.
5. Zabalgoitia M, Hlaperin J, Pearce L, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1998;31:1622-6.
6. Khandheria B, Seward J, Tajik J, et al. Transesophageal echocardiography. Mayo Clin Proc 1994; 69: 856-63.
7. O'Brien, P. J. et al. Usefulness of transesophageal echocardiography in predicting mortality and morbidity in stroke patients without clinically known cardiac sources of embolus. Am J Cardiol 1998; 81:1144-51.
8. Cohen A, Tzourio C, Chauvel C, et al. Mitral valve strands and the risk of ischemic stroke in elderly patients: the french study of aortic plaques in stroke. Stroke 1997; 28: 1575-8.
9. Sacco R. Patogênese, classificação e epidemiologia das doenças vasculares cerebrais. In Merrit Tratado de Neurologia. Rio de Janeiro: Guanabara, 1996 Koogan. p. 177-90.
10. Steinberg E, Madmon L, Wesolowsky H, et al. Prognostic of the spontaneous echo contrast in the thoracic aorta: relation with accelerated clinical progression of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 71-5.
11. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. I: Clinical features in patients at risk. Ann Intern Med 1992;116:1-5.
12. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation.II: Echocardiographic features in patients at risk. Ann Intern Med 1992;116:6-12.
13. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlate of thromboembolism in high risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 1998;128:639-47.
14. Finkelhor R, Lamont W, Ramanavarapu S, et al. Spontaneous echocardiographic contrast in the thoracic aorta: factors associated with its occurrence and its association with embolic events. Am Heart J 1995; 130:1254-8.
15. Black I, Chersterman C, Hopkins A, et al. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 451-7.
16. Tanahashi N, Gotch F, Tomita M, et al. Enhanced erythrocyte aggregation in occlusive cerebrovascular disease. Stroke 1989; 20: 1202-7.
17. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, et al. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. Br J Haematol 1997; 96: 168-73.
18. Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. Drugs 1997; 54: 32-40.
19. Tribouilloy C, Peltier M, Colas L, et al. Fibrinogen is an independent marker for thoracic aortic atherosclerosis. Am J Cardiol 1981; 81: 321-6.
20. Kowal P. Quantitative study of fibrinogen molecules contribution to the interred cells connections in selected clinical groups of stroke patients. Clin Hemorheol Microcirc 1998; 18: 37-41.
21. de Maat MP, Kastelein JJ, Jukema JW, et al. A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 265-71.
22. De Bacquer D, De Backer G, Braeckman L, et al. Intra-individual variability of fibrinogen levels. J Clin Epidemiol 1997; 50: 393-9.
23. Cook PJ, Honeybourne D, Lip GY et al. Chlamydia pneumoniae antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia: the West Birmingham Stroke Project. Stroke 1998; 29: 404-10.
24. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, et al. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. Clin Infect Dis 1998; 26: 719-34.
25. Gorelick P, Sacco R, Smith D, Alberts M, et al. Prevention of a first stroke. A review of guideline and multidisciplinary consensus statemente from the national stroke association. JAMA 1999; 281: 1112-20.
26. Wolf P, Dagostino R, Belanger A, et al. Probability of the stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 312-18.
27. Sacco L. Identifying patients populations at risk for stroke. Neurology 1998; 51: S27-30.
28. Sacco R, Wolf P, Gorelick P, et al. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. Neurology 1999; 53: S15-2.